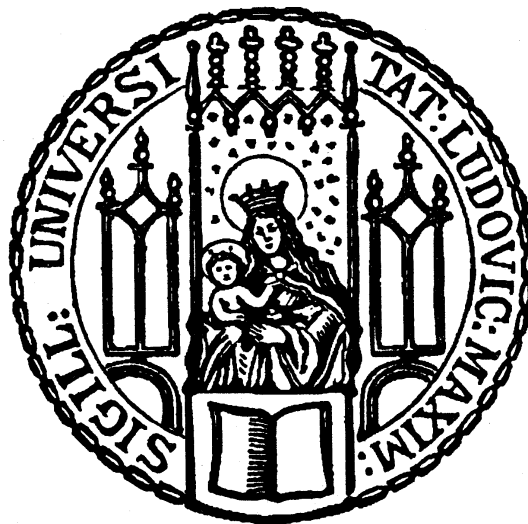


**Aus der Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin
des Städtischen Klinikums München Bogenhausen
Chefärztin: Prof. Dr. E. Hoffmann**

**Einfluss der Aortenannulusgeometrie auf das klinische und
funktionelle Langzeitergebnis nach
Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**



**vorgelegt von
Jakob Kraus
aus München**

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Johannes Rieber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Julinda Mehilli
Prof. Dr. Christian Hagl
Prof. Dr. Rüdiger Lange

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Benedikt M. Brück

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2021

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Jakob Kraus, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss der Aortenannulusgeometrie auf das klinische und funktionelle Langzeitergebnis nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 10.11.2021

Jakob Kraus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Aortenklappenstenose	6
1.1.1. Allgemeines	6
1.1.2. Natürlicher Verlauf der Erkrankung	7
1.2. Therapeutische Optionen der Aortenklappenstenose	8
1.2.1. Indikationsstellung.....	8
1.2.2. Konservative Therapie.....	9
1.2.3. Chirurgische Therapieoptionen.....	10
1.2.4. Kathetergestützte Therapieoptionen	11
1.2.4.1. Ballonvalvuloplastie.....	11
1.2.4.2. Kathetergestützter Aortenklappenersatz	12
1.2.4.3. Verwendete Klappenprothesen	16
1.2.5. Degeneration von Klappenprothesen	17
1.2.5.1. Restenose und Aorteninsuffizienz.....	17
1.2.5.2. Klappenthrombose	19
1.3. Langzeitergebnis nach TAVI	23
2. Ziel und Fragestellung.....	24
3. Material und Methoden	25
3.1. Patientenkollektiv	25
3.2. Datenerhebung	26
3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	26
3.2.2. Apparative Diagnostik	27
3.2.3. Risiko-Scores	28
3.2.4. Transkatheter-Aortenklappenimplantation	29
3.2.5. Follow-up-Untersuchungen	31
3.3. Datenanalyse	33
3.3.1. Zusammenführung und Organisation der Patientendaten	33
3.3.2. Verwendete Daten	34
3.3.3. Definitionen.....	35
3.3.4. Statistische Auswertung	36
4. Ergebnisse	38

4.1. Patientenkollektiv	38
4.1.1. Baseline.....	38
4.1.2. Prozedurale Daten	41
4.1.3. Postprozedurale Daten (30-Tage Follow-up).....	42
4.1.4. Postprozedurale Daten (60-Monats Follow-up)	44
4.2. Klinisches Langzeitergebnis nach TAVI.....	47
4.2.1. NYHA-Verteilung im zeitlichen Verlauf	47
4.2.2. Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis.....	50
4.3. Funktionelles Langzeitergebnis nach TAVI	53
4.3.1. Mittlerer Druckgradient im zeitlichen Verlauf	53
4.3.2. Prädiktoren für den mittleren Druckgradienten.....	56
4.3.3. Relevante Restenose	59
4.3.4. Prädiktoren für eine relevante Restenose	61
4.3.5. Relevante Aorteninsuffizienz / paravalvuläre Leckage	63
4.3.6. Prädiktoren für eine relevante AI/PVL.....	65
5. Diskussion.....	67
5.1. Klinisches Ergebnis nach TAVI.....	67
5.2. Funktionelles Ergebnis nach TAVI	72
5.2.1. Mittlerer Druckgradient	72
5.2.2. Relevante Restenose	74
5.2.3. Relevante Aorteninsuffizienz / Paravalvuläre Leckage	75
5.3. Limitationen	79
6. Zusammenfassung	80
7. Anhang	83
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	83
7.2. Abbildungsverzeichnis	85
7.3. Tabellenverzeichnis	86
7.4. Literaturverzeichnis.....	87

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

1.1.1. Allgemeines

Unter einer Aortenklappenstenose versteht man eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn im Bereich der Aortenklappe. Es handelt es sich hierbei um eine relativ häufige Erkrankung des älteren Menschen. In der westlichen Welt stellt sie nach arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar. In Europa und Nordamerika ist sie heute die am häufigsten auftretende Herzklappenpathologie mit einer Prävalenz von etwa 2% in der Altersgruppe der über 65-jährigen. Die häufigste Ursache für eine Aortenklappenstenose ist die Kalzifizierung der Aortenklappe im höheren Lebensalter (Lindman et al., 2016; Nkomo et al., 2006).

Pathophysiologisch kommt es durch die Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn zu einer erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels und in der Folge zu einer konzentrischen Myokardhypertrophie mit diastolischer Dysfunktion. Durch eine hieraus resultierende relative Koronarinsuffizienz wird die diastolische Funktionsstörung im weiteren Krankheitsverlauf durch eine zunehmende Myokardfibrosierung noch weiter verstärkt. Ist der hypertrophierte linke Ventrikel im Endstadium der Erkrankung nicht mehr in der Lage, diese chronische Druckbelastung zu kompensieren, kommt es im Rahmen einer fortschreitenden Dilatation zudem zu einer Einschränkung der systolischen Funktion (Lindman et al., 2016).

Die Kardinalssymptome einer Aortenklappenstenose sind Belastungsdyspnoe, als Zeichen der Linksherzinsuffizienz, Angina pectoris und Synkope. Schon das Auftreten eines dieser drei klassischen Leitsymptome ist dabei mit einer

schlechteren Prognose verbunden. In der Diagnostik der Aortenklappenstenose stellt die Echokardiographie das entscheidende Untersuchungsinstrument dar. Die Einteilung in milde, moderate und schwere Aortenstenose erfolgt dabei anhand der Flussgeschwindigkeit, des mittleren Druckgradienten und der Klappenöffnungsfläche (Baumgartner et al., 2009; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012).

1.1.2. Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Bei der Aortenklappenstenose handelt es sich um eine Erkrankung mit zumeist schleichendem Krankheitsverlauf und langer Latenzperiode, in der die Patienten komplett asymptomatisch sein können. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Patienten mit bestehender höhergradiger Aortenstenose möglicherweise nur deswegen keinerlei Symptome angeben, da sie durch teils unbewusste körperliche Schonung der Entwicklung von Beschwerden entgegenwirken. Asymptomatische Patienten zeigen in der Regel eine überwiegend gute Langzeitprognose. Mit dem erstmaligen Auftreten von Symptomen verschlechtert sich die Prognose allerdings drastisch. In solchen Fällen beträgt das 2-Jahresüberleben der Betroffenen ohne Behandlung weniger als 50% (Cheitlin et al., 1979; Davies et al., 1991; Kelly et al., 1988; Ross und Braunwald, 1968; Turina et al., 1987).

1.2. Therapeutische Optionen der Aortenklappenstenose

1.2.1. Indikationsstellung

Die Indikationsstellung zur Einleitung einer Therapie der Aortenklappenstenose richtet sich vorrangig nach dem Vorhandensein von Symptomen. Ist echokardiographisch eine signifikante Aortenstenose nachgewiesen und sind zudem die für die Erkrankung typischen Symptome vorhanden, so besteht die Indikation zum möglichst raschen Klappenersatz. Sollte ein Patient allerdings asymptomatisch sein, wird selbst bei einer mittels Echokardiographie als hochgradig eingestuft Stenose, nicht automatisch eine sofortige Einleitung einer Behandlung empfohlen (Brown et al., 2008; Pellikka et al., 2005; Rosenhek et al., 2000).

Es ist möglich, dass Patienten die durch die Aortenstenose verursachten Symptome selbst nicht erkennen oder die Entwicklung von derartigen Beschwerden durch eine Reduzierung ihrer körperlichen Aktivität vermeiden. In solchen Fällen, in denen der Patient Beschwerdefreiheit angibt, kann ein Belastungstest dabei helfen zu überprüfen, ob dieser wirklich asymptomatisch ist. Sollten bei einem solchen Test jedoch Beschwerden auftreten, spricht dies für ein kurzes, symptomfreies Überleben und eine erhöhte Sterblichkeit (Amato et al., 2001; Das et al., 2005).

Asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, für die zunächst keine Empfehlung zum Klappenersatz ausgesprochen wird, sollten regelmäßig auf Veränderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und das Auftreten von Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Schwindel oder Synkopen untersucht werden. Des Weiteren sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige echokardiographische Untersuchung erfolgen, um den Progress der Erkrankung evaluieren zu können. Je höher die gemessene maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe ist, desto wahrscheinlicher wird der Patient in den nächsten fünf Jahren einen Aortenklappenersatz benötigen (Otto et al., 1997; Rosenhek et al., 2010).

Eine jährliche Zunahme der Flussgeschwindigkeit $> 0,3 \text{ m/s}$ pro Jahr oder eine Abnahme der Klappenöffnungsfläche $> 0,1 \text{ cm}^2$ pro Jahr weisen auf eine rapide hämodynamische Verschlechterung hin. Darüber hinaus ist eine gleichzeitig vorliegende KHK oder eine mittelgradige/schwere Aortenklappenverkalkung ebenfalls mit einer raschen hämodynamischen Progression assoziiert (Rosenhek et al., 2000).

Bedingungen, bei denen ein früher Aortenklappenersatz in Abwesenheit von Symptomen gerechtfertigt sein kann, umfassen eine sehr schwere AS (maximale Flussgeschwindigkeit $> 5,0 \text{ m/s}$, mittlerer Druckgradient $> 60 \text{ mmHg}$ oder Aortenklappenöffnungsfläche $< 0,6 \text{ cm}^2$), eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 50\%$, ein pathologisches Ergebnis im Belastungstest, eine deutlich verkalkte Aortenklappe, eine rasche Progression der AS nach Doppler-Kriterien oder zu erwartende Verzögerungen bei der Diagnose oder Behandlung der fortschreitenden Erkrankung (Bonow et al., 2008).

Bei älteren Patienten ist insbesondere die klinische Beurteilung erforderlich, um das Risiko eines zeitnahen im Vergleich zu einem erst später durchgeführten Aortenklappenersatz abzuwägen. Im letzteren Fall würde der Eingriff erst nach einer Zeit des Abwartens bei Progression der Erkrankung durchgeführt werden, wobei aufgrund des nun höheren Lebensalters des Patienten ein erhöhtes Operationsrisiko besteht. Bei einer zeitnah durchgeführten Klappenoperation fällt das operative Risiko dagegen möglicherweise infolge des niedrigeren Alters des Patienten noch geringer aus (Bates, 2011).

1.2.2. Konservative Therapie

Die konservativen medikamentösen Behandlungsoptionen sind bei der Erkrankung der Aortenklappenstenose äußerst limitiert. Eine bestehende systemische arterielle Hypertonie sollte stets nur vorsichtig behandelt werden, um eine mögliche Hypotension zu vermeiden. Eine effektive medikamentöse Therapie der infolge der Aortenstenose entstandenen Herzinsuffizienz ist derzeit nicht möglich. Obwohl der

aktive Klappenerkrankungsprozess durch Lipidakkumulation, Entzündung und Kalzifizierung charakterisiert ist, kann eine Statin-Therapie die Progression der Erkrankung bei Patienten mit hochgradiger Stenose nicht verringern (Cowell et al., 2005; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012).

Aufgrund der Ineffektivität der medikamentösen Therapie ist stets die Beseitigung der Stenosierung der linksventrikulären Ausstrombahn anzustreben. Der operative oder kathetergestützte Aortenklappenersatz stellt somit die einzige effektive Therapiemöglichkeit bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose dar (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012; Lindman et al., 2016; Newby et al., 2006).

1.2.3. Chirurgische Therapieoptionen

Der operative Aortenklappenersatz stellt bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und niedrigem Operationsrisiko nach wie vor die Therapie der Wahl dar. Die Operations-Letalität bei einem chirurgischen Aortenklappenersatz beträgt etwa 3%. Für den Klappenersatz stehen mechanische und biologische Prothesen zur Verfügung. In seltenen Fällen kann auch eine sog. Ross-Operation durchgeführt werden. Bei dieser Operationsmethode wird zunächst die körpereigene Pulmonalklappe als Autograft für die krankhaft veränderte Aortenklappe verwendet, während gleichzeitig die ehemalige Pulmonalklappe durch einen Homograft ersetzt wird (Kuck et al., 2016; Lindman et al., 2016; Ross, 1991).

Eine klappenerhaltende Operation mittels Klappenrekonstruktion wird nur selten durchgeführt. Dieses Verfahren zeigt eine erhöhte Rate an Re-Operationen und weist insgesamt schlechtere Langzeitergebnisse als der operative Klappenersatz auf. Die Indikation dieser Operationstechnik beschränkt sich zum größten Teil auf angeborene Klappenvitien bei Kindern (Yacoub und Cohn, 2004).

Alle im Folgenden behandelten Inhalte beziehen sich ausschließlich auf die kathetergestützten Verfahren, die in dieser Arbeit vordergründig behandelt werden sollen.

1.2.4. Kathetergestützte Therapieoptionen

Bei den interventionellen Therapieverfahren werden analog zu den chirurgischen Verfahren grundsätzlich zwei mögliche Therapieansätze voneinander unterschieden. Hierbei handelt es sich zum einen um die Ballonvalvuloplastie und zum anderen um den kathetergestützten Aortenklappenersatz (Lindman et al., 2016).

1.2.4.1. Ballonvalvuloplastie

Unter einer Ballonvalvuloplastie versteht man eine Dilatation bzw. Sprengung einer stenosierten Herzklappe mit Hilfe eines aufblasbaren Ballons, der perkutan über einen Katheter eingebracht wird. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann in der Regel jedoch keine vollständige Beseitigung der Obstruktion erreicht werden. Die hieraus zunächst resultierende, leichte Verbesserung der Hämodynamik hält meistens nur wenige Monate an, bevor es schließlich zur erneuten Stenosierung der Herzklappe kommt. Aus diesem Grund wird dieses Verfahren vor allem zur Palliation eingesetzt. Des Weiteren kann die Ballonvalvuloplastie als Überbrückungsmaßnahme bis zum operativen oder kathetergestützten Aortenklappenersatz bei instabilen Patienten mit hohem Operationsrisiko dienen, da hierdurch eine Verbesserung der LVEF, einer möglicherweise vorhandenen schweren Mitralinsuffizienz oder pulmonalen Hypertonie und auch des klinischen Beschwerdebilds ermöglicht werden kann. Auch bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen kann dieses Verfahren als Überbrückung bis zur definitiven Versorgung angewendet werden. Als Kontraindikation für dieses Verfahren ist eine relevante Aorteninsuffizienz zu nennen. Die prozedurale Mortalität bei einer Aortenklappenvalvuloplastie beträgt ca. 1 - 2%. Das Langzeitüberleben der Patienten kann durch diesen Eingriff nicht positiv beeinflusst werden und beträgt nach einem Jahr weiterhin etwa 50%, nach zwei Jahren etwa 35% und nach drei Jahren etwa 20%. Lediglich bei jungen Patienten mit

angeborener oder rheumatisch bedingter Aortenklappenstenose und nur minimaler Kalzifikation der Herzklappe hat sich eine Verbesserung der Langzeitprognose gezeigt (Ben-Dor et al., 2010; Doguet et al., 2010; Don et al., 2010; Lieberman et al., 1995; Lindman et al., 2016; Otto et al., 1994).

1.2.4.2. Kathetergestützter Aortenklappenersatz

Beim kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren, bei dem eine Klappenprothese mittels Katheter in die native stenosierte Aortenklappe implantiert wird. Schon früh zeigte sich, dass dieses Klappenersatzverfahren insgesamt zu deutlich besseren Langzeitergebnissen führt als die Ballonvalvuloplastie. Aufgrund der geringen Invasivität bietet sich dieses Verfahren zudem besonders für Patienten mit einem hohen Operationsrisiko an, die nicht für einen chirurgischen Aortenklappenersatz geeignet sind. Für den Klappenersatz kommen hierbei ausschließlich biologische Prothesen zum Einsatz. Der Zugangsweg erfolgt in der Regel transfemorale oder transapikal (Lindman et al., 2016). Eine detaillierte Beschreibung über das Vorgehen und den Ablauf bei einem kathetergestützten Aortenklappenersatzes findet sich in Kapitel 3.2.4..

Grundsätzlich stellt der interventionelle Aortenklappenersatz heute bei Patienten ≥ 85 Jahren sowie bei Patienten mit einem hohen und mittleren operativen Risiko das Therapieverfahren der Wahl dar. Hierbei ist der transfemorale Zugangsweg aufgrund einer deutlich geringeren Komplikationsrate vorzuziehen. Sollten in der intermediären Risikogruppe etwaige Kontraindikationen gegen einen transfemorale Zugangsweg sprechen, stehen als Therapieoptionen der zweiten Wahl die transaortale oder transapikale TAVI oder auch ein chirurgischer Aortenklappenersatz zur Verfügung. In der Niedrigrisikogruppe liegen noch keine ausreichend großen klinischen Studien vor, welche die beiden Therapieverfahren miteinander verglichen haben, sodass hier nach wie vor der operative Aortenklappenersatz als Therapie der Wahl gilt. Darüber hinaus gibt es spezielle Indikationen, die in der Regel einen interventionellen Therapieansatz notwendig machen. Hier sind bspw. Patienten zu nennen, bei denen eine bereits implantierte

Aortenklappenbioprothese so stark degeneriert ist, dass diese erneut ersetzt werden muss (Kuck et al., 2016).

Es gibt jedoch eine Reihe von potentiellen Komplikationen, die bei diesem Eingriff auftreten können. Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Die Rate an periprozedural auftretenden Schlaganfällen wird in einer großen Meta-Analyse von Eggebrecht et al. mit rund 3,3% angegeben. Die Schlaganfälle werden vorwiegend von Kalkemboli verursacht, die durch mechanische Traumata von der kalzifizierten Klappe und den umgebenden Strukturen abgelöst werden. Schon das alleinige Passieren der kalzifizierten Aortenklappe mit dem Katheter erhöht das Risiko für zerebrale Embolien. In Studien konnte zudem mit Hilfe einer prozedural durchgeführten Karotisdoppler-Untersuchung gezeigt werden, dass es während der TAVI durch die Valvuloplastie und die Positionierung der Prothese zu zahlreichen Mikroembolien kommt (Clayton et al., 2014; Drews et al., 2011; Eggebrecht et al., 2012; Omran et al., 2003).

Bei über zwei Drittel der Patienten können nach dem Eingriff subklinische, intrakranielle Läsionen mit einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden. Interessanterweise konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen diesen Befunden und der Rate an klinisch manifesten Schlaganfällen festgestellt werden (Fairbairn et al., 2012; Kahlert et al., 2010). Die Inzidenz eines klinisch manifesten Schlaganfalls ist in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff am größten. Ein erhöhtes Risiko bleibt aber anschließend noch für bis zu zwei Monate bestehen. Schlaganfälle treten bei TAVI insgesamt häufiger auf als beim chirurgischen Aortenklappenersatz und wirken sich negativ auf das Überleben aus (Holmes et al., 2012; Smith et al., 2011; Stortecky et al., 2012; Tay et al., 2011).

In manchen Fällen kann das Aufblasen des Valvotomie-Ballons oder das Einsetzen der Prothese zum Verschluss einer Koronararterie führen. Seltener wird eine Obstruktion durch eine Verlagerung eines stark verkalkten Klappensegels über die Koronarostien verursacht. In der Folge kann sich eine Myokardischämie bis hin zur

hämodynamischen Instabilität entwickeln, die schließlich eine perkutane Koronarintervention oder sogar eine Bypass-Operation erforderlich macht. Koronarobstruktionen nach TAVI treten vermehrt bei Frauen und bei Patienten auf, die eine ballon-expandierende Klappe erhalten. Die linke Koronararterie ist insgesamt häufiger von einer Obstruktion betroffen, da sie näher am Aortenannulus lokalisiert ist als die rechte Koronararterie (Clayton et al., 2014; Masson et al., 2009; Ribeiro et al., 2013; Stortecky et al., 2012).

Die Ursachen für die Entstehung einer prothetischen Leckage können sehr vielseitig sein. Durch Kalzifikationen am Aortenannulus kann es bspw. zu Unregelmäßigkeiten oder Ablagerungen zwischen Anulus und Klappenprothese und damit zu einer paravalvulären Leckage kommen (PVL). Als Hauptursachen für eine schwere Aorteninsuffizienz sind jedoch die Fehlpositionierung mit einer infra- oder supraannulären Implantation, die Wahl einer zu kleinen Prothese und die zu geringe Aufdehnung der Prothese zu nennen. Die häufigste der genannten Ursachen ist die Wahl einer zu kleinen Prothese. Eine schwere AI ist selten, jedoch ist ihr Auftreten ein starker Prädiktor für die Mortalität (Detaint et al., 2009; Holmes et al., 2012; John et al., 2010; Moat et al., 2011; Stortecky et al., 2012).

Die Nähe des atrioventrikulären Reizleitungssystems zur Aortenklappe macht dieses besonders anfällig für lokale Traumata und eine Progression der Erkrankung, im Sinne einer fortschreitenden Kalzifikation der Aortenklappe. Vor allem durch die im Rahmen der TAVI durchgeführte Ballonvalvuloplastie kann eine Schädigung des Reizleitungssystems resultieren. Die Dauerhaftigkeit dieser Folgeerscheinungen ist schwer abzuschätzen. Laut einer Studie von Roten et al. sind Patienten mit einem vorbestehenden Rechtsschenkelblock besonders für einen kompletten AV-Block nach TAVI gefährdet. Bei Patienten mit AV-Block III° bildet sich die Beschädigung des Reizleitungssystems jedoch in knapp zwei Drittel der Fälle mit der Zeit komplett wieder zurück (Clayton et al., 2014; Roten et al., 2010).

Die bei TAVI insgesamt am häufigsten auftretenden Komplikationen sind Verletzungen des Gefäßsystems oder der Zugangsstelle. Sie erhöhen die

Sterblichkeit um das zwei- bis dreifache. Das Risiko für das Auftreten von vaskulären Komplikationen ist dabei proportional zur Größe des Einführungskatheters. Da die verwendeten Katheter im Zuge des technologischen Fortschritts mit immer kleinerem Durchmesser konstruiert werden können, wird das Risiko für vaskuläre Komplikationen auch in Zukunft noch weiter abnehmen (Clayton et al., 2014; Leon et al., 2010; Wenaweser et al., 2011). Als lebensbedrohliche, aber seltene Komplikationen sind die Aortendissektion und die Ruptur der Aorta oder des Aortenannulus zu nennen. Die Aortenwurzel und die Aorta ascendens können bei einem kathetergestützten Eingriff sowohl durch expandierende Ballons als auch durch Katheter oder Führungsdrähte verletzt werden. Bei der TAVI stellt die Migration des Ballons in die Aortenwurzel die häufigste Ursache einer Aortendissektion dar. Zu einer Ruptur des Aortenannulus kann es vor allem durch einen zu groß gewählten Valvuloplastie-Ballon oder aber auch durch eine zu groß gewählte Prothese kommen. Ebenfalls möglich sind gedeckte Rupturen, die zu einer beträchtlichen diagnostischen Verzögerung führen können. In der Regel kommt es jedoch zur raschen Entwicklung eines Hämoperikards und einer Perikardtamponade (Clayton et al., 2014; Himbert et al., 2010; Stortecky et al., 2012).

Trotz der genannten Komplikationen stellte sich schon früh heraus, dass es sich beim kathetergestützten Aortenklappenersatz grundsätzlich um ein gut durchzuführendes Verfahren mit nur geringer periprozeduraler Komplikationsrate handelt (Rodes-Cabau et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass sich die Beschwerdesymptomatik bei Hochrisikopatienten mit schwerer AS sowohl nach kathetergestütztem als auch nach chirurgischem Aortenklappenersatz erheblich verbesserte (Baseline vs. ein Jahr nach Klappenersatz) (Reynolds et al., 2012). Gerade die aufgrund ihres hohen operativen Risikos als inoperabel eingestuft Patienten profitieren trotz der im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz höheren Rate an Schlaganfällen und Gefäßkomplikationen deutlich von der TAVI (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Durchführung einer TAVI, insbesondere bei sehr alten Patienten mit symptomatischer AS, zu einem deutlich besseren klinischen Ergebnis und einer Steigerung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (Grimaldi et

al., 2013). Patienten, bei denen ein transfemoraler Zugangsweg gewählt werden konnte, zeigten einen Monat nach dem Eingriff einen signifikant besseren Gesundheitszustand als die chirurgisch behandelten Patienten (Reynolds et al., 2012).

1.2.4.3. Verwendete Klappenprothesen

Die unterschiedlichen Klappenmodelle weisen verschiedene Eigenschaften bezüglich Hämodynamik, Thrombogenität und Haltbarkeit auf. Die Prothese selbst besteht in der Regel aus einem flexiblen Metallegierungsrahmen, an dem die aus tierischem Perikard gefertigten Klappensegel befestigt sind (vgl. Abb. 1 und 2). Diese flexible Konstruktion ermöglicht eine Komprimierung der Prothese, sodass diese auch über Gefäße mit kleineren Lumina appliziert und mittels Katheter bis zum Herzen vorgebracht werden kann. Grundsätzlich können die bei TAVI verwendeten Prothesen anhand ihres möglichen Zugangsweges und ihrer Applikationsform unterschieden werden. Prinzipiell möglich sind ein retrograder Zugang über die Arteria femoralis oder die Aorta sowie ein anterograder Zugang über die Herzspitze. Bei den Applikationsformen unterscheidet man selbst-expandierende, mechanisch-expandierende und ballon-expandierende Klappenprothesen. Erstere entfalten sich, wie der Name bereits suggeriert, nach Freigabe aus dem Katheter von selbst. Die mechanisch-expandierenden Prothesen entfalten sich durch aktive mechanische Expansion. Bei den ballon-expandierenden Klappen erfolgt die Aufdehnung der Prothese mittels eines aufblasbaren Ballons, wodurch die Prothese in ihrer gewünschten Position verankert wird. Je nach Hersteller stehen die Klappenprothesen dabei in der Regel in drei oder vier verschiedenen Größen zur Verfügung. Auf diese Weise kann, unter Berücksichtigung der Größe des nativen Aortenannulus, für jeden Patienten die passende Klappenprothese ausgewählt werden. Die Ausmessung des Aortenannulus erfolgt im Vorfeld der Intervention mittels CT-Bildgebung, die sich in Studien gegenüber der transösophagealen Echokardiographie als überlegen gezeigt hat (Cerillo et al., 2012; Clayton et al., 2014; Lindman et al., 2016; van Gils et al., 2016).

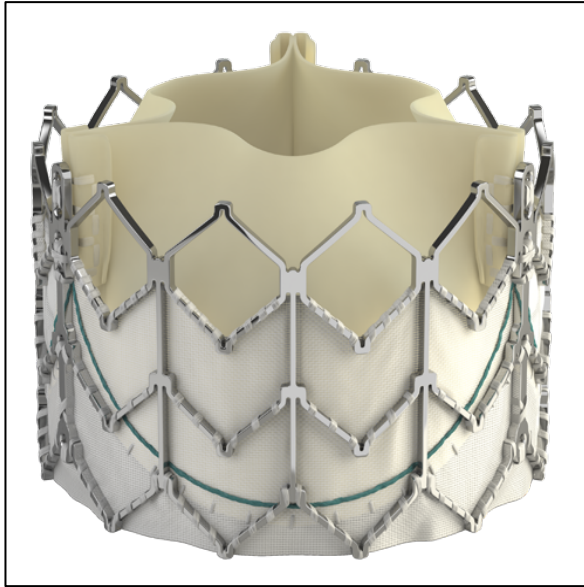


Abb. 1: Ansicht von vorne, Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve (Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation)

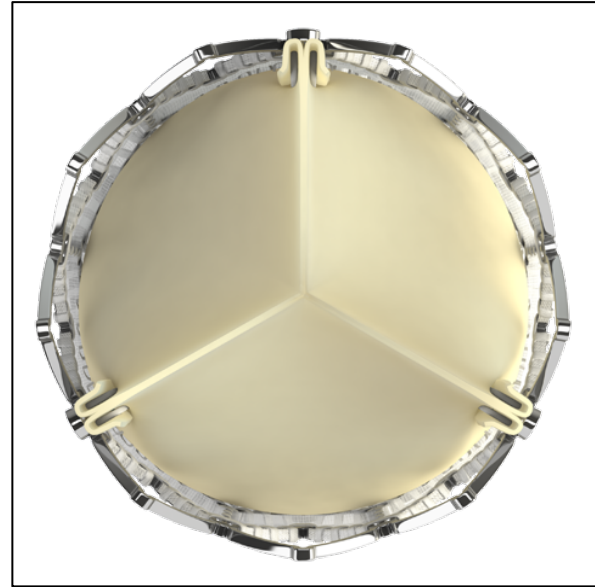


Abb. 2: Ansicht von oben, Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve (Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation)

1.2.5. Degeneration von Klappenprothesen

Die für die Herstellung der Klappenflügel verwendeten biologischen Gewebe sind aufgrund verschiedener Faktoren anfällig für strukturelle Degenerationen, was letztlich zu einer Funktionsstörung der Klappe führen kann. Hierfür sind multifaktorielle Prozesse verantwortlich, durch die es zur Ansammlung von Bindegewebe und Kalzium an der implantierten Klappenprothese kommt. Einige Studien legen zudem nahe, dass zusätzlich zu den passiven Prozessen aktive Mechanismen existieren, die Entzündungen auslösen und dadurch wohl ebenfalls zu Verkalkungen und Funktionsstörungen der implantierten Klappenprothesen beitragen (Valkov et al., 2018).

1.2.5.1. Restenose und Aorteninsuffizienz

Diese strukturellen Veränderungen der implantierten Klappenprothesen können letztlich zu einer erneuten Zunahme des Druckgradienten über der Aortenklappe führen (Restenose) oder die Entstehung bzw. Progression einer Aorteninsuffizienz

bedingen. Bei der Aorteninsuffizienz ist eine transvalvuläre von einer paravalvulären Regurgitation an der implantierten Klappenprothese zu unterscheiden, die jedoch auch gemeinsam vorliegen können. Ferner können auch Restenose und Aorteninsuffizienz in Kombination auftreten (Valkov et al., 2018).

Liegt ein deutlich erhöhter mittlerer Druckgradient (relevante Restenose) über der Klappenprothese und/oder eine höhergradige Aorteninsuffizienz (relevante AI/PVL) vor, so spricht man zunächst von einer strukturellen Klappenprothesenfunktionsstörung (Structural Valve Deterioration). Schreitet diese noch weiter voran, bezeichnet man dies als Prothesenversagen. In einer Veröffentlichung wurde 2017 vorgeschlagen, ab einem mittleren Druckgradienten von ≥ 20 mmHg und/oder einer Aorteninsuffizienz \geq Grad 2 (relevante Restenose bzw. relevante AI/PVL) von einer strukturellen Klappenprothesenfunktionsstörung zu sprechen. Ab einem mittleren Druckgradienten von ≥ 40 mmHg und/oder einer Aorteninsuffizienz \geq Grad 3 solle dies als schwere hämodynamische strukturelle Klappenprothesenfunktionsstörung und damit als Prothesenversagen bezeichnet werden (Capodanno et al., 2017).

Diese postulierten Definitionen konnten sich bis jetzt allerdings noch nicht weltweit durchsetzen. Im Falle der Aorteninsuffizienz wird jedoch in den meisten Studien eine mindestens moderate/mäßige Regurgitation \geq Grad 2 als relevante AI/PVL im Sinne einer Klappenprothesenfunktionsstörung definiert. Im Falle einer relevanten Restenosierung bewegt sich der Grenzwert für den mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese je nach Studie meist in der Größenordnung von > 20 bis 40 mmHg (Barbanti et al., 2015; Tarantini et al., 2017). Der in dieser Arbeit für eine relevante Restenose festgesetzte Grenzwert von > 25 mmHg ist im Vergleich zu anderen Studien insgesamt eher streng gewählt. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass neben den absoluten Werten/Schweregraden gerade auch die Dynamik des mittleren Druckgradienten bzw. der Aorteninsuffizienz im zeitlichen Verlauf in Bezug auf den Ausgangswert nach TAVI beachtet werden sollte (Capodanno et al., 2017).

Kommt es nach einem kathetergestützten Aortenklappenersatz zu einer schweren Klappenprothesenfunktionsstörung oder gar zu einem Prothesenversagen infolge einer höhergradigen Restenosierung und/oder Aorteninsuffizienz, so kann dies im äußersten Fall eine erneute Intervention notwendig machen. Das therapeutische Mittel der Wahl ist in einem solchen Fall meist die Durchführung einer sog. Valve-in-Valve-Prozedur. Bei diesem Verfahren wird eine neue biologische Klappenprothese mittels Katheter in die alte, funktionsuntüchtige Prothese implantiert (Costa et al., 2019).

1.2.5.2. Klappenthrombose

Bevor auf die Klappenthrombose als Komplikation nach TAVI eingegangen wird, soll an dieser Stelle im Folgenden zuerst der aktuelle Stand der antithrombotischen Therapie nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation dargestellt werden.

Aufgrund des höheren Risikos einer starken Blutung unter einer oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten kann die Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin heute als Erstlinientherapie bei Patienten nach TAVI angesehen werden. Insgesamt wird hierbei eine Monotherapie gegenüber einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung bevorzugt. Sollten andere Indikationen für eine langfristige orale Antikoagulation, wie bspw. Vorhofflimmern, vorliegen kann eine Monotherapie mit Vitamin-K-Antagonisten erwogen werden. Eine Thrombozytenaggregationshemmung zusätzlich zur oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten scheint nur in speziellen Fällen sinnvoll zu sein. Ein direkt wirkendes orales Antikoagulans kann ebenfalls in Betracht gezogen werden (Nijenhuis et al., 2019). In den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der American Heart Association aus dem Jahr 2017 wird noch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach dem Aortenklappenersatz empfohlen. Zahlreiche, aktuell noch laufende Studien in diesem Bereich werden jedoch in den kommenden Jahren voraussichtlich zu einer

erheblichen Änderung der Richtlinien führen (Baumgartner et al., 2017; McHugh et al., 2018; Nishimura et al., 2017).

Ein Klappenthrombose ist definiert als jeder an oder in der Nähe einer implantierten Klappenprothese vorhandene Thrombus, der einen Teil der Blutstrombahn verschließt, die Klappenfunktion beeinträchtigt oder ausreichend groß genug ist, um eine Behandlung zu rechtfertigen (Kappetein et al., 2012). Man kann hierbei obstruktive (erhöhter transvalvulärer Druckgradient) von nicht-obstruktiven (normaler transvalvulärer Druckgradient) Klappenthrombosen unterscheiden. Während die Inzidenz obstruktiver Transkatheter-Herzklappenthrombosen $< 1\%$ beträgt, wird mit dem technologischen Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik zunehmend deutlich, dass die tatsächliche Inzidenz von Klappenprothesenthrombosen inkl. asymptomatischer subklinischer Thrombosen insgesamt wohl bei etwa 7,0 bis 40,0% liegt (Ruparelia, 2018). Die Faktoren, die zum Auftreten einer Klappenthrombose beitragen, sind wahrscheinlich multifaktoriell. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht mit einem oralen Antikoagulans behandelt werden und eine niedrige linksventrikuläre Auswurffraktion aufweisen, scheinen ein höheres Thromboserisiko zu haben (Chakravarty et al., 2017; Hansson et al., 2016). Darüber hinaus scheint es wohl auch mechanische, klappenbezogene Eigenschaften zu geben, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Klappenthrombose erhöhen (Fuchs et al., 2017).

Bisher war die transthorakale Echokardiographie die am häufigsten verwendete bildgebende Methode zur Beurteilung der Klappenfunktion und zur Detektion eines Thrombus in dieser Umgebung (Roudaut et al., 2007). Der sichere Nachweis kleiner Thromben ist jedoch wesentlich schwieriger. In diesen Fällen kann die transösophageale Echokardiographie aufgrund ihrer größeren räumlichen Auflösung zur Bestätigung hilfreich sein. Während Klappenthrombosen bei symptomatischen Patienten meist echokardiographisch nachweisbar sind, ist dies bei asymptomatischen Patienten, bei denen lediglich Abnormalitäten im Klappenerscheinungsbild, in der Bewegung der Klappensegel oder aber eine

Zunahme des transvalvulären Druckgradienten vorliegen, meist deutlich schwieriger. Der technologische Fortschritt in der kontrastverstärkten Multi-Detektor-Computertomographie (MDCT) hat jedoch dazu geführt, dass heute zunehmend Patienten mit einer subklinischen Klappenthrombose erkannt werden können. So kann mit diesem Verfahren unter anderem eine hypoattenuierte Verdickung der Klappensegel und eine Reduzierung der Klappensegelbewegung um $\geq 50\%$ detektiert werden, was die Diagnosestellung einer Klappenthrombose weiter unterstützt (Jilaihawi et al., 2017; Leetmaa et al., 2015; Makkar et al., 2015).

Bei Patienten mit symptomatischer obstruktiver Klappenthrombose nach TAVI sollte sofort mit Heparin eine systemische Antikoagulation eingeleitet werden. Ist der Patient hämodynamisch instabil, sollte ein chirurgischer Eingriff, einschließlich Thrombektomie oder Klappenersatz, in Betracht gezogen werden (Roudaut et al., 2009). Da jedoch die Mehrheit der Patienten, die mittels TAVI behandelt wurden, aufgrund ihrer ausgeprägten Multimorbidität als inoperabel gelten, kann in diesen Fällen alternativ eine Fibrinolyse diskutiert werden, gefolgt von einer systemischen Antikoagulation mit Heparin und schließlich Warfarin (Biteker et al., 2015; Roudaut et al., 2009; Ruparelia, 2018). Bei symptomatischen Patienten, die hämodynamisch stabil sind, ist derzeit Warfarin das Antikoagulans der Wahl. Es gibt jedoch auch bereits Berichte über die Wirksamkeit direkter oraler Antikoagulantien (Chakravarty et al., 2017; Ruparelia et al., 2016). Derzeit ist noch nicht klar, welche Behandlungsdauer optimal ist, da nach dem Absetzen von Warfarin teilweise ein erneutes Auftreten einer Klappenthrombose festgestellt wurde (Makkar et al., 2015). Im Idealfall sollte daher eine lebenslange Antikoagulantientherapie eingeleitet werden. Die endgültige Entscheidung sollte jedoch für jeden Patienten individuell nach einer adäquaten Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden (Ruile et al., 2017).

Die klinische Bedeutung und die optimale Therapie bei Patienten mit asymptomatischer obstruktiver oder nicht-obstruktiver Klappenthrombose ist derzeit noch ungewiss und ist aktuell Gegenstand einer Reihe von groß angelegten klinischen Studien. Die bisher verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass es

bei diesen Patienten keinen Unterschied in Bezug auf die Mortalität oder des Auftretens von Schlaganfällen gibt (Chakravarty et al., 2017; Ruparelia, 2018).

Eine auf Rivaroxaban basierende antithrombotische Therapie bei Patienten ohne Indikation für eine Langzeit-Antikoagulation nach erfolgreicher TAVI erwies sich als wirksamer zur Verhinderung von subklinischen Anomalien der Klappensegelbewegung als eine auf Thrombozytenaggregationshemmung basierende Strategie. Die Rivaroxaban-basierte Therapie war jedoch mit einem höheren Risiko für Todesfälle, thromboembolischen Komplikationen und einem höheren Blutungsrisiko verbunden als die Thrombozyten-basierte Strategie, sodass eine routinemäßige Antikoagulation nach TAVI aktuell nicht empfohlen werden kann (De Backer et al., 2020).

1.3. Langzeitergebnis nach TAVI

Während das TAVI-Verfahren früher ausschließlich bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko Anwendung fand, ergibt sich für dieses interventionelle Verfahren im Moment ein Paradigmenwechsel hin zur Therapieoption bis zur Niedrigrisikogruppe, da die bisher veröffentlichten Langzeitstudien darauf hindeuten, dass die guten klinischen und funktionellen Ergebnisse unmittelbar nach TAVI auch noch nach mehreren Jahren bestehen bleiben (Barbanti et al., 2015; Kapadia et al., 2015). Da aber bislang noch nicht ausreichend Daten zu den Langzeitergebnissen nach TAVI vorliegen, sind noch weitere Langzeit-Follow-up-Studien mit größeren Fallzahlen sowie Prothesen der neueren Generation notwendig, bevor dieses Verfahren auch auf deutlich jüngere Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko ausgeweitet werden kann.

2. Ziel und Fragestellung

Ein wesentlicher Faktor für die Anwendung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes und die Ausweitung des Verfahrens auf Patientengruppen mit niedrigem Risiko und insbesondere jüngere Patienten ist die Haltbarkeit der Prothesen. Hierzu existieren aber derzeit nur sehr wenige Daten. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Haltbarkeit und das funktionelle Ergebnis im Langzeitverlauf (> 60 Monate nach Implantation) sowie die Auswirkung bestimmter präprozeduraler, prozeduraler und postprozeduraler Parameter darauf zu untersuchen.

Hierzu wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die seit 2007 in der Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin am Städtischen Klinikum München Bogenhausen einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten und den Studienzeitraum von fünf Jahren überlebt haben.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2007 bis 2015 wurde insgesamt 407 Mal ein kathetergestützter Aortenklappenersatz durchgeführt. Von diesen waren nach fünf Jahren noch 71 am Leben. Das Patientenkollektiv umfasst 57 konsekutive Patienten von denen sowohl postprozedurale (30 Tage nach TAVI) als auch 60 Monats Follow-up Daten zur Verfügung standen.

Da der interventionelle Aortenklappenersatz bis vor einigen Jahren hauptsächlich bei Patienten der Hochrisikogruppe zur Anwendung kam, handelt es sich bei dem Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit, das im Zeitraum zwischen 2007 und 2015 mittels dieses Verfahrens behandelt worden ist, größtenteils um multimorbide Patienten höheren Alters.

3.2. Datenerhebung

3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei den Patienten wird im Rahmen der Vorbereitung zur TAVI und bei den jeweiligen Follow-Up-Untersuchungen ein Anamnesegespräch und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Hierbei werden folgende Parameter erhoben: Körpergröße, Gewicht, relevante Vorerkrankungen, Auftreten von Synkopen, körperliche Beschwerden wie Dyspnoe und/oder Angina pectoris.

Zur besseren Objektivierbarkeit der Leistungseinschränkung im Rahmen der Linksherzinsuffizienz hat sich die Einteilung nach der New York Heart Association in vier Klassen bewährt (siehe Tab. 1).

Klassifikation	Beschreibung
NYHA I	Keine Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bereits bei geringer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Tab. 1: NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz (Levin et al., 1994)

Zur Evaluierung des Schweregrades der Angina Pectoris wird die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society in vier Kategorien herangezogen (siehe Tab. 2).

Klassifikation	Beschreibung
CCS I	Normale Aktivitäten wie Gehen oder Treppensteigen führen nicht zu Angina.
CCS II	Leichte Einschränkung bei normalen Aktivitäten.
CCS III	Deutliche Einschränkung normaler physischer Aktivitäten.
CCS IV	Keine physische Aktivität kann ohne Symptome durchgeführt werden. Angina pectoris kann auch in Ruhe vorhanden sein.

Tab. 2: CCS Klassifikation der Angina pectoris (Campeau, 1976)

3.2.2. Apparative Diagnostik

Um die Funktionseinschränkung der nativen Aortenklappe bestmöglich beurteilen zu können, wird eine transthorakale sowie eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Hier werden zum einen die Klappenöffnungsfläche (KÖF) und zum anderen der mittlere und maximale Druckgradient über der Aortenklappe gemessen. Anhand dieser Werte kann eine Aortenklappenstenose dann in verschiedene Schweregrade unterteilt werden. Des Weiteren lässt sich mittels TTE und TEE beurteilen, ob möglicherweise zusätzlich eine Aortenklappeninsuffizienz vorliegt.

In allen Fällen erfolgt zudem eine Bildgebung mittels Computertomographie. Die Aufnahmen werden dabei vom Aortenbogen bis zu den Beinarterien mit einer Schichtdicke von 1 - 1,4 mm angefertigt. Diese Bildgebung ist notwendig, um eine adäquate Planung des Aortenklappenersatzes zu gewährleisten. So können bspw. starke Verkalkungen oder ein ausgeprägtes Kinking der Leistengefäße (vgl. Abb. 3) den transfemorale Zugangsweg erschweren bis unmöglich machen, sodass auf alternative Zugänge ausgewichen werden muss. Des Weiteren wird in multiplanarer Rekonstruktion (MPR) die Klappenebene eingestellt und der Aortenannulus vermessen (siehe Abb. 4). Standardmäßig werden hierbei der effektive, minimale

und maximale Anulusdiameter bestimmt. Mit Hilfe dieser Werte kann anschließend für jeden Patienten individuell die am besten passende Klappenprothese ausgewählt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zudem präprozedural der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus bestimmt (Definition siehe Kapitel 3.3.3.).

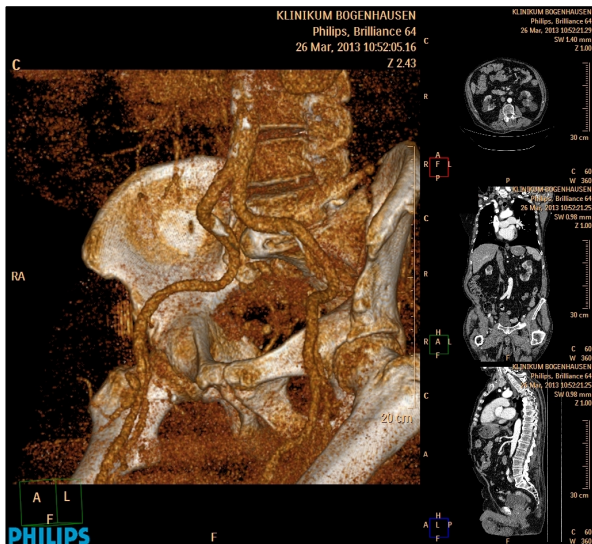


Abb. 3: Kinking der Beingefäße

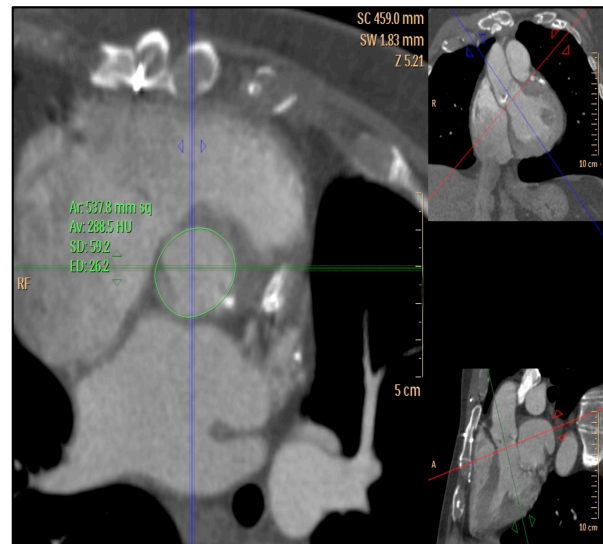


Abb. 4: MPR - Einstellung und Vermessung der Klappenebene

3.2.3. Risiko-Scores

Zur Indikationsstellung für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz werden etablierte Scores zur Abschätzung des operativen Risikos eines Patienten herangezogen. Zur Anwendung kommen hier der STS-Score der Society of Thoracic Surgeons (Shahian und Edwards, 2009) (siehe Abb. 5) und der EuroSCORE nach Roque et al. (Roques et al., 2003) (siehe Abb. 6), die für jeden Patienten ermittelt werden und zur Fällung der Therapieentscheidung innerhalb der interdisziplinären Team-Besprechung beitragen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen hierfür die Bestimmung des EuroSCORE II. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten wurde in dieser Arbeit jedoch nur der logistische EuroSCORE betrachtet.

Home Calculate Support

Procedure Type

CAB Only

AV Replacement

MV Replacement Only

MV Repair

AV Replacement + CAB

MV Replacement + CAB

MV Repair + CAB

Patient Age

Enter a value

Sex

Male Female

Height (cm)

Enter a value

Risk Model and Variables - STS Adult Cardiac Surgery Database Version 2.81

RISK SCORES

About the STS Risk Calculator

Procedure: AV Replacement

Risk of Mortality: N/A

Morbidity or Mortality: N/A

Long Length of Stay: N/A

Short Length of Stay: N/A

Permanent Stroke: N/A

Prolonged Ventilation: N/A

DSW Infection: N/A

Renal Failure: N/A

Reoperation: N/A

PRINT CLEAR

Abb. 5: Rechner für den STS-Score (Shahian und Edwards, 2009)

Patient			Kardial		
Alter	0	0	Instabile Angina pectoris ⁶	Nein	0
Geschlecht	...	0	Eingeschränkte EF	...	0
COPD ¹	Nein	0	Frischer Myocardinfarkt ⁷	Nein	0
Extrakardiale Arterienerkrankung ²	Nein	0	Pulmonale Hypertonie ⁸	Nein	0
Neurologische Erkrankungen ³	Nein	0	Operation		
vorangegangene Perikarderöffnung	Nein	0	Notfallindikation ⁹	Nein	0
präop Kreatinin > 200 µmol/L	Nein	0	Kombinationseingriff: kein isolierter ACVB-Eingriff	Nein	0
Akute Endokarditis ⁴	Nein	0	Thorakaler Aorteneingriff	Nein	0
Präoperativ Intensivpatient ⁵	Nein	0	Postinfarkt-VSD	Nein	0

Logistic EuroSCORE 0

Calculate Clear

Abb. 6: Rechner für den logistischen EuroSCORE (Roques et al., 2003)

3.2.4. Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Grundsätzlich kann die Klappenprothese über drei mögliche Zugangswege implantiert werden. Sofern möglich wird der transfemorale Zugang gewählt. Bestehen hierfür Kontraindikationen stehen der transaortale und der transapikale Zugang als Alternativen zur Verfügung.

Zu Beginn der Intervention wird beim transfemoralen Zugangsweg die Arteria femoralis in Seldinger-Technik punktiert und die TAVI-Schleuse in das arterielle Gefäß eingebracht. Liegen Kontraindikationen vor, bedient man sich der

alternativen Zugangswege. Beim transaortalen Zugang wird zunächst eine partielle Sternotomie durchgeführt und anschließend die Aorta ascendens punktiert. Bei diesen beiden Verfahren wird die Klappenprothese schließlich jeweils retrograd an die gewünschte Position gebracht. Wird der transapikale Zugang gewählt, so erfolgt zuerst eine anterolaterale Minithorakotomie links und anschließend die Einbringung der Schleuse in den linken Ventrikel. In diesem Fall wird die Prothese dann anterograd positioniert.

Wurden die Katheter nach Legen der Schleuse erfolgreich bis zum Herzen vorgebracht, erfolgt zunächst die röntgenologische Darstellung der Aorta ascendens unter Kontrastmittelapplikation (vgl. Abb. 7). In den meisten Fällen wird nun unter Röntgendurchleuchtung mit Hilfe eines Ballon-Katheters eine Valvuloplastie durchgeführt (vgl. Abb. 8). Anschließend wird die Klappenprothese über die Schleuse eingeführt und unter Röntgen- und Ultraschallkontrolle in die zuvor in der Computertomographie (CT) ermittelte, gewünschte Position gebracht (vgl. Abb. 9). Ist die richtige Lage eingestellt, wird unter hochfrequenter Stimulation mit Hilfe einer passageren Schrittmacherelektrode ein funktioneller Herzstillstand erreicht und die Prothese entfaltet (vgl. Abb. 10). Durch Entfaltung der Prothese wird die native Klappe an die Gefäßwand gedrängt.

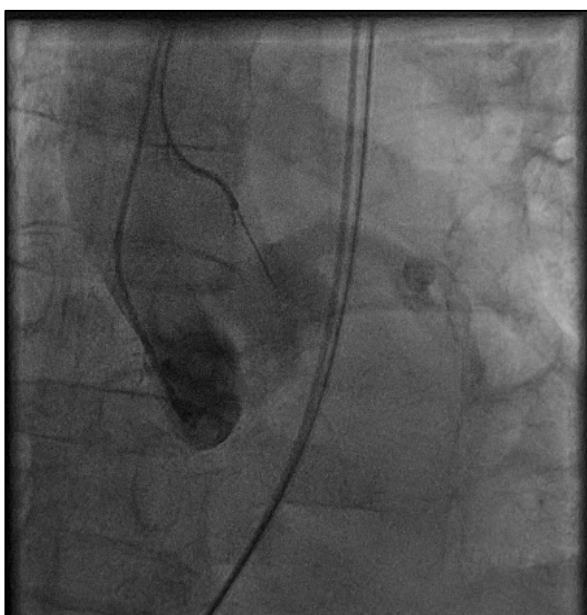


Abb. 7: Aortographie

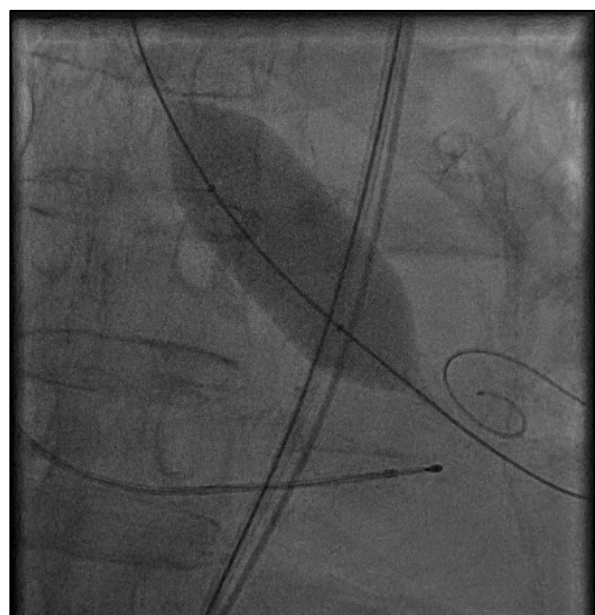


Abb. 8: Ballonvalvuloplastie

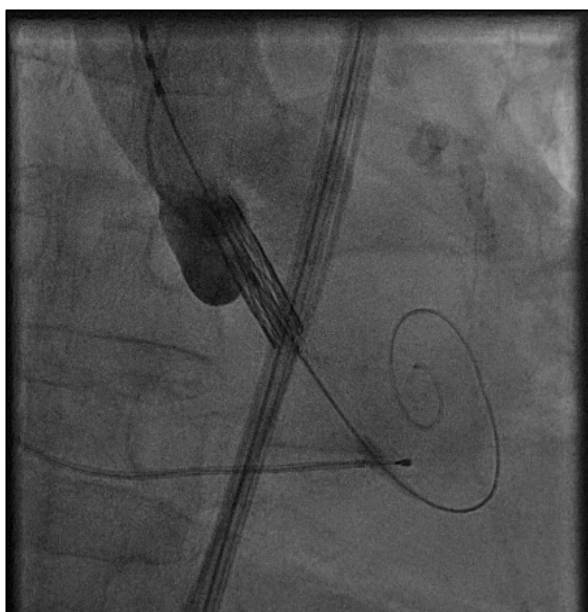


Abb. 9: Ausrichten der Klappenprothese

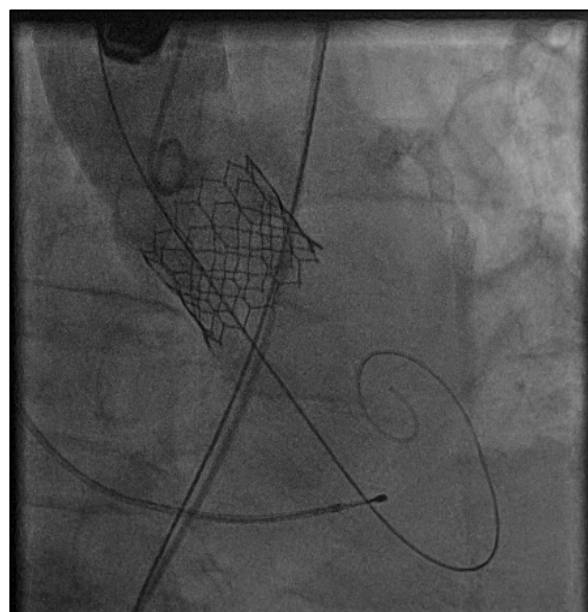


Abb. 10: Entfaltete Klappenprothese

Zu den für diese Studie relevanten Systemen für den kathetergestützten Aortenklappenersatz zählen die folgenden Klappenprothesen:

Hersteller	Modell
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN™
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN XT™
Edwards Lifesciences, USA	SAPIEN 3™
Medtronic, USA	CoreValve®

Tab. 3: Verwendete Klappenprothesenmodelle

3.2.5. Follow-up-Untersuchungen

Bei allen Patienten, die einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten haben, erfolgen regelmäßige Nachuntersuchungen. Diese werden jeweils 30 Tage, sechs Monate, zwölf Monate und dann einmal jährlich nach der TAVI durchgeführt.

Hierbei werden die Patienten nach dem Auftreten von körperlichen Beschwerden wie Dyspnoe und/oder Angina Pectoris insbesondere bei Belastung befragt. Liegen

derartige Beschwerden vor, so werden diese anhand von Klassifikationen in Schweregrade eingeteilt (NYHA und CCS, vgl. Kapitel 3.2.1.).

Anschließend erfolgt eine transthorakale Echokardiografie. Hierbei wird zunächst die Lage und Funktion der implantierten Klappenprothese beurteilt. Darüber hinaus wird der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe gemessen und geprüft ob eine relevante Restenose vorliegt (Definition siehe Kapitel 3.3.3.). Ferner wird die Prothese auf das Vorhandensein einer Aorteninsuffizienz (AI) bzw. paravalvulären Leckage (PVL) hin untersucht.

3.3. Datenanalyse

3.3.1. Zusammenführung und Organisation der Patientendaten

Alle erhobenen Patientendaten werden standardisiert in die Datenbank eingepflegt. Zur Sammlung und Organisation dieser Informationen wurde das Programm FileMaker® Pro 12 verwendet (siehe Abb. 11).

Klinisch-wissenschaftliche Datenbank Kardiologie Bogenhausen

Klinikum Bogenhausen

Patient anlegen Herzsetzung Benutzer wechseln Suchen Planung < Alle anzeigen > Statistik

Patienten-ID VP001N Name VX003T Geburtsdatum VX003D Alter VP001C

AKE Reg.-Nr. VP003N Vorname VX004T AKE Datum VP004D Letztes FU seit AKE (Monate) VP015N

HK-Nr. VP013N Telefonnummer VP006T Ereignisse VP014N Letztes Ereignis seit AKE (Monate) VP004N

Fall-Nr. VP002N Freitext VP005T

Klinik VP018N

CT ☐ Ja ☐ Nein ☐ unbek Galleo ☐ Ja ☐ Nein ☐ unbek

Übersicht

ECHO

Labor

Follow Up

Baseline CT Prozedur Post-OP Verlauf ECHO Labor Follow Up

Geschlecht VX002N ☐ männlich ☐ weiblich

Gewicht (kg) VB004N Größe (cm) VB005N Synkopen VB005N NYHA VB010N A.P. - CCS VB011N

COPD VB012N pulm. Hypertonie VB013N pAVK VB014N Carotisstenose VB015N Hirinfarkt/TIA VB016N Bicuspidie AK VB038N

Myokardinfarkt VB018N PCI VB019N Z.n. Herz-OP VB020N Neoplasien VB021N KHK VB017N Freitext KHK VB004T

DM VB024N DM - Insulin VB025N Thoraxbestrahlung VB026N Marcumar VB027N AF VB028N Niereninsuffizienz VB029N

EuroSCORE VB030N Morbidity & Mortality VB022N EF - Katheter (%) VB031N PA Syst - Katheter VB032N Allgemeines Risikoprofil VB003T

STS-Score

STS-Score VB006N

STS-Score berechnen

Duke Activity Status Index VB016N

Duke-Index anlegen

Baseline erstellt am VB001D

Baseline erstellt von VB001T

Baseline geändert am VB002D

Baseline geändert von VB002T

Pat. erstellt am VP001D 09.05.2017 17:18

Pat. erstellt von VP001T admin

Pat. geändert am VP002D 09.05.2017 17:18

Pat. geändert von VP002T admin

Fehlend!

Angemeldet als admin

© Klinikum Bogenhausen 2014

Abb. 11: TAVI-Datenbank des Städtischen Klinikums München Bogenhausen

3.3.2. Verwendete Daten

Zu den verwendeten präprozeduralen Daten zählen Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index des Patienten. Des Weiteren gehören hierzu die Beschwerdesymptomatik, eingeteilt nach der NYHA und CCS Klassifikation, das Auftreten von Synkopen sowie das Vorliegen folgender Komorbiditäten: Koronare Herzerkrankung (KHK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Karotisstenose, Diabetes mellitus, Neoplasien, Vorhofflimmern und chronische Niereninsuffizienz. Auch Informationen über einen stattgehabten Myokardinfarkt, Zustand nach Thoraxbestrahlung, Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) werden hierbei berücksichtigt. Für diese Studie relevante Messwerte der präinterventionellen bildgebenden Verfahren sind zum einen die mittels Echokardiographie bestimmten mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe und zum anderen die mittels Computertomographie gemessenen minimalen, maximalen und effektiven Diameter sowie der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus (Definition siehe Kapitel 3.3.3.). Zuletzt finden noch die vor TAVI ermittelten operativen Risiko-Scores (STS-Score und logistischer EuroSCORE) Verwendung.

Die prozeduralen Daten umfassen bei allen Eingriffen den gewählten Zugangsweg, sowie Modell, Größe, Typ und das Oversizing (Definition siehe Kapitel 3.3.3.) der implantierten Klappenprothese.

Die für diese Studie relevanten postprozeduralen Parameter sind die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten (NYHA Klassifikation) und die mittels transthorakaler Echokardiographie ermittelten mittleren Druckgradienten über der Klappenprothese sowie der echokardiographische Nachweis einer ggf. vorliegenden relevanten Aorteninsuffizienz oder paravalvulären Leckage.

3.3.3. Definitionen

Alle in Kapitel 3.3.2. aufgeführten Komorbiditäten wurden angenommen, sofern entweder entsprechende Angaben des Patienten in der Anamnese oder Diagnosen in ärztlichen Vorbefunden vorlagen. Des Weiteren wurden entsprechende Ergebnisse berücksichtigt, die sich im Rahmen der Voruntersuchungen zeigten. Als Beispiele für oben genanntes Vorgehen seien hier stellvertretend lediglich die koronare Herzkrankheit, ein stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie Synkopen genannt.

Für die Einteilung der Beschwerdesymptomatik nach der NYHA und CCS Klassifikation siehe Kapitel 3.2.1.. Eine pulmonale Hypertonie wurde nach den Kriterien von Barst et al. definiert (Barst et al., 2004). Eine pAVK wurde angenommen bei bestehender klinischer Symptomatik, entsprechend Rutherford Grad ≥ 1 (Norgren et al., 2007). Eine Karotisstenose wurde diagnostiziert bei hämodynamischer Relevanz der Engstelle. Eine Erkrankung an Diabetes mellitus wurde nur dann angenommen, sofern der Patient mit oralen Antidiabetika oder Insulin therapiert wurde. Vorhofflimmern wurde in dieser Studie abhängig von der jeweils vorliegenden Form diagnostiziert. Dies beinhaltete paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde angenommen bei Patienten mit einer Serum-Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min (Goolsby, 2002).

Zur Beurteilung von Klappenvitien und deren Einteilung in Schweregrade wurden die Kriterien von Vahanian et al. herangezogen (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012). Nach Implantation der Klappenprothese erfolgte die Beurteilung und Graduierung einer Aorteninsuffizienz oder paravalvulären Leckage mittels Echokardiographie nach den Kriterien von Zamorano et al. (Zamorano et al., 2011). Eine relevante AI/PVL wurde in dieser Arbeit definiert als eine AI/PVL \geq moderat bzw. Grad 2. Eine relevante Restenosierung der implantierten Klappenprothese wurde angenommen ab einem mittleren Druckgradienten von > 25 mmHg. Der Exzentrizitätsindex wurde definiert

als minimaler Diameter, dividiert durch den maximalen Diameter des nativen Aortenklappenanulus. Das Oversizing wurde definiert als die Differenz aus Größe der implantierten Klappenprothese und dem effektiven nativen Aortenannulusdiameter.

Die Ermittlung operativer Risikoscores erfolgte im Falle des STS-Scores nach den Kriterien von Shahian et al. (Shahian und Edwards, 2009), beim logistischen EuroSCORE nach den Kriterien von Roques et al. (Roques et al., 2003).

3.3.4. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wie auch für die Erstellung von Boxplot-Grafiken wurde das Programm SPSS® Version 23 (SPSS, Inc.; Chicago, IL, USA) verwendet. Die Erstellung von Balken- und Tortendiagrammen erfolgte mittels Microsoft® Excel® 2011 (Microsoft, Inc.; Redmond, WA, USA).

In der deskriptiven Statistik erfolgte die Angabe von metrischen Größen als Mittelwert mit zusätzlicher Angabe der jeweiligen Standardabweichung (\pm). Die Angabe von kategorischen Größen erfolgte als Anzahl unter zusätzlicher Angabe des jeweiligen Prozentwertes.

Zur Testung auf Signifikanz erfolgte der Vergleich von zwei abhängigen, nominalskalierten Variablen mittels McNemar-Test. Der Vergleich von zwei abhängigen, ordinalskalierten Variablen wurde mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Der Vergleich von zwei abhängigen, metrischen Variablen erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Zur Testung auf Signifikanz erfolgte der Vergleich von zwei unabhängigen, kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test und mittels Pearson-Korrelation beim Vergleich zweier normalverteilter Stichproben, bzw. mittels Spearman-Korrelation beim Vergleich zweier nicht normalverteilter Stichproben. Der Vergleich von zwei unabhängigen, metrischen Variablen erfolgte mittels t-Test für

unverbundene Stichproben bei Normalverteilung, bzw. mittels Mann-Whitney-U Test bei fehlender Normalverteilung.

Das Signifikanzniveau wurde für alle verwendeten Tests mit $p < 0,05$ (zweiseitig) als signifikant bzw. mit $p < 0,01$ als hochsignifikant festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Baseline

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden alle Patienten eingeschlossen, die seit 2007 mittels kathetergestütztem Aortenklappenersatz behandelt wurden und bei denen sowohl postprozedurale (30 Tage nach TAVI) als auch 60-Monats Follow-up Daten vorlagen. Unter diesen Voraussetzungen konnten insgesamt 57 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

Beim Patientenkollektiv dieser Arbeit handelt es sich größtenteils um multimorbide Patienten mit einem hohen mittleren Alter von $79,9 \pm 5,91$ Jahren und einem hohen perioperativen Risiko mit einem mittleren logistischen EuroSCORE von $20,75 \pm 14,93$ und einem mittleren STS-Score von $9,60 \pm 7,48$. Die deutliche Mehrheit der Patienten gehörte mit 73,7% dem weiblichen Geschlecht an. Der Großteil der Patienten zeigte sich vor dem Eingriff hochsymptomatisch, sodass 84,2% der Patienten den NYHA-Klassen III (71,9%) und IV (12,3%) zugeordnet wurden. 12,3% der Patienten gaben ausgeprägte Angina pectoris Beschwerden an und wurden folglich den CCS-Klassen III (5,3%) und IV (7,0%) zugeteilt. In 8,8% der Fälle gaben die Patienten mindestens eine stattgehabte Synkope an. Bei der in diesem Patientenkollektiv mit Abstand am häufigsten registrierten Komorbidität handelte es sich um die koronare Herzkrankheit, die bei 59,6% der Patienten nachgewiesen werden konnte. In 14,0% der Fälle gaben die Patienten zudem an, mindestens einen Myokardinfarkt gehabt zu haben. 5,3% der Patienten erlitten in der Vorgeschichte mindestens einen Schlaganfall oder eine TIA. An weiteren Komorbiditäten wurde eine pAVK bei 28,1% der Patienten erfasst, eine Karotisstenose lag in 26,3% der Fälle vor und eine pulmonale Hypertonie konnte bei 22,8% der Patienten nachgewiesen werden. Etwas häufiger wurden eine COPD in 31,6% der Fälle, jegliche Form des Vorhofflimmerns

(paroxysmal (14,0%), persistierend (10,5%) und permanent (10,5%)) bei insgesamt 35,1% der Patienten und Diabetes mellitus in 31,6% der Fälle registriert. 19,3% der Patienten wiesen vor dem Eingriff eine chronische Niereninsuffizienz auf. Der echokardiographisch ermittelte mittlere Druckgradient über der Aortenklappe vor TAVI lag im Mittel bei $40,0 \pm 16,56$ mmHg. Der in der Computertomographie präprozedural gemessene mittlere effektive Diameter des Aortenklappenanulus betrug 23,5 mm bei einem mittleren Exzentrizitätsindex von 0,82.

Eine grafische Übersicht über die NYHA-Verteilung vor TAVI ist in Abbildung 12 gegeben. Die präinterventionell gemessenen mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe finden sich in Abbildung 13. In Abbildung 14 werden zudem die errechneten Exzentrizitätsindizes des nativen Aortenanus grafisch dargestellt. Eine abschließende Übersicht aller Baseline-Charakteristika inklusive der erfassten Komorbiditäten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten findet sich in Tabelle 4.

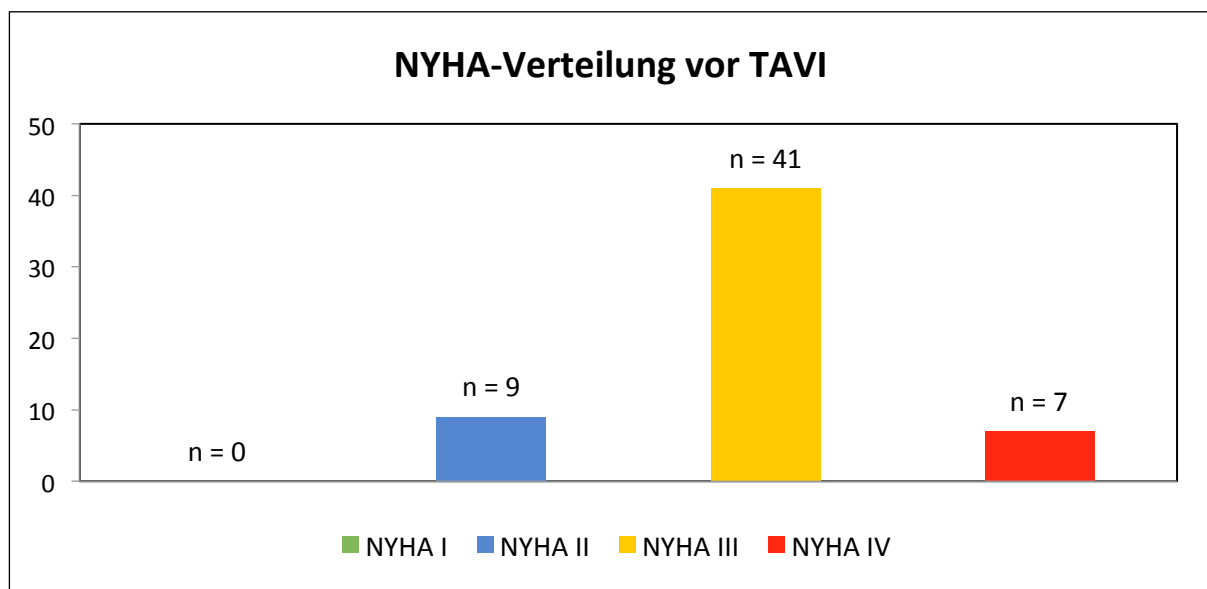


Abb. 12: NYHA-Verteilung vor TAVI

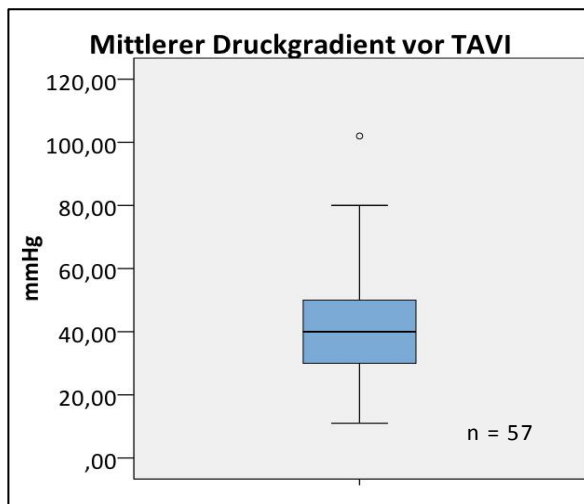


Abb. 13: Mittlerer Druckgradient vor TAVI

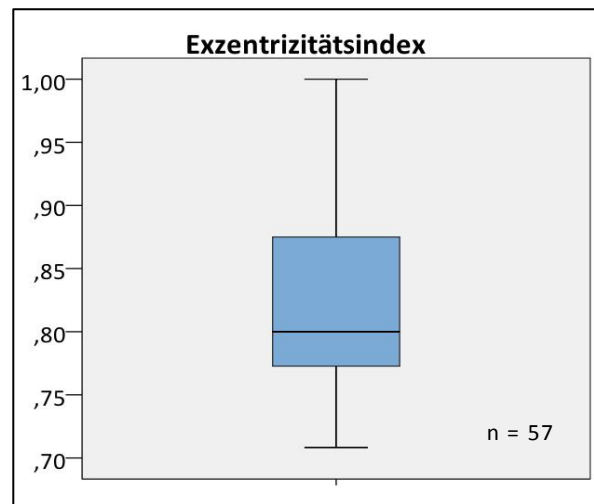


Abb. 14: Exzentrizitätsindex

Baseline-Charakteristik	n = 57
Alter (Jahre)	79,9±5,91
Weibliches Geschlecht	42 (73,7%)
Größe (cm)	163,3±7,64
Gewicht (kg)	72,4±14,72
Body-Mass-Index	27,1±4,75
NYHA-Klassifikation	
NYHA I	0 (0,0%)
NYHA II	9 (15,8%)
NYHA III	41 (71,9%)
NYHA IV	7 (12,3%)
CCS-Klassifikation	
Keine Myokardischämie	45 (78,9%)
CCS I	5 (8,8%)
CCS II	0 (0,0%)
CCS III	3 (5,3%)
CCS IV	4 (7,0%)
Stattgehabte Synkopen	5 (8,8%)
Koronare Herzerkrankung	34 (59,6%)
Stattgehabter Myokardinfarkt	8 (14,0%)
Stattgehabter Schlaganfall / TIA	3 (5,3%)
pAVK	16 (28,1%)

Karotisstenose	15 (26,3%)
Pulmonale Hypertonie	13 (22,8%)
COPD	18 (31,6%)
Vorhofflimmern	20 (35,1%)
paroxysmal	8 (14,0%)
persistierend	6 (10,5%)
permanent	6 (10,5%)
Diabetes mellitus	18 (31,6%)
Chronische Niereninsuffizienz	11 (19,3%)
Echokardiographie	
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	40,0±16,56
Aortenannulusgeometrie	
Diameter minimal (mm)	20,95±2,51
Diameter maximal (mm)	25,58±2,63
Diameter effektiv (mm)	23,54±2,27
Exzentrizitätsindex	0,82±0,07
Neoplasien	11 (19,3%)
Thoraxbestrahlung	6 (10,5%)
STS-Score	9,60±7,48
Logistischer EuroSCORE	20,75±14,93

Tab. 4: Baseline-Charakteristik

4.1.2. Prozedurale Daten

In der Mehrzahl der Fälle (75,4%) erfolgte die Transkatheter-Aortenklappenimplantation über den transfemorale Zugangsweg. Seltener entschied man sich bei 24,6% der Patienten für den transapikalen Zugang. Der transaortale Zugangsweg wurde in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit in keinem Fall gewählt. In insgesamt 68,4% der Fälle wurde eine ballon-expandierende und in 31,6% eine selbst-expandierende Klappenprothese verwendet. Eine detailliertere Aufteilung der prozeduralen Charakteristik bezüglich verwendeter Klappenprothesen-Modelle und -Größen findet sich in Tabelle 5.

Prozedurale Charakteristik	n=57
Zugangsweg	
Transfemoral	43 (75,4%)
Transapikal	14 (24,6%)
Klappenprothesen-Typ	
Ballon-expandierend	39 (68,4%)
Selbst-expandierend	18 (31,6%)
Klappenprothesen-Modell	
Edwards Sapien	6 (10,5%)
Edwards Sapien XT	32 (56,1%)
Edwards Sapien 3	1 (1,8%)
Medtronic CoreValve	18 (31,6%)
Klappenprothesen-Größe (mm)	
23	17 (29,8%)
26	29 (50,9%)
29	10 (17,5%)
31	1 (1,8%)
Oversizing (mm)	2,18±1,35

Tab. 5: Prozedurale Charakteristik

4.1.3. Postprozedurale Daten (30-Tage Follow-up)

30 Tage nach dem kathetergestützten Aortenklappenersatz zeigte sich eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, sodass nun der Großteil der Patienten, nämlich 93,0%, den NYHA-Klassen I (33,3%) und II (59,7%) zugeordnet werden konnte. Der NYHA-Klasse III wurden nach dem Eingriff nur noch 7,0% der Patienten und der NYHA-Klasse IV sogar kein einziger Patient (0,0%) mehr zugeteilt. Analog zu der klinischen Verbesserung zeigte sich nach der Implantation der Klappenprothese erwartungsgemäß ein deutlicher Abfall des mittleren Druckgradienten auf Werte von $9,49 \pm 4,48$ mmHg. In einem Fall (1,8%) zeigte sich jedoch bereits zum Zeitpunkt 30 Tage nach TAVI mit einem mittleren Druckgradienten von 26 mmHg eine relevante Restenosierung (Definition siehe

Kapitel 3.3.3.). Eine relevante Aorteninsuffizienz bzw. paravalvuläre Leckage (Definition siehe Kapitel 3.3.3.) konnte nach der TAVI mit einer AI/PVL Grad 2 lediglich bei einem Patienten (1,8%) nachgewiesen werden.

Eine Übersicht über die NYHA-Verteilung 30 Tage nach dem Klappenersatz ist in Abbildung 15 gegeben. Die postprozeduralen mittleren Druckgradienten über der Klappenprothese sind in Abbildung 16 grafisch dargestellt. Das Auftreten einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage 30 Tage nach TAVI findet sich in Abbildung 17. Die gesamte postprozedurale Charakteristik ist in nachfolgender Tabelle 6 dargestellt.

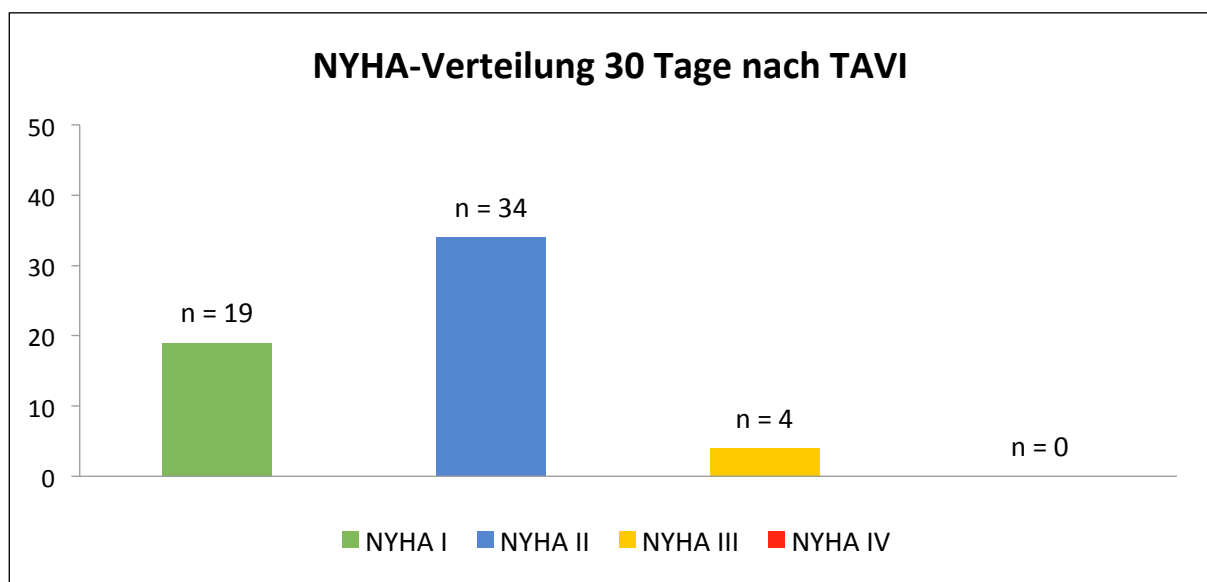


Abb. 15: NYHA-Verteilung, 30 Tage

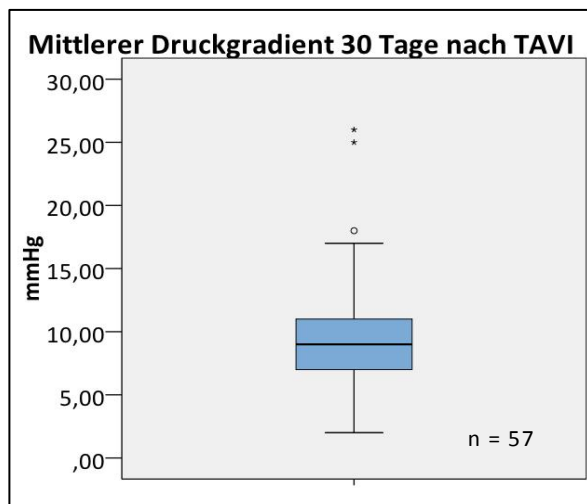


Abb. 16: Mittlerer Druckgradient, 30 Tage

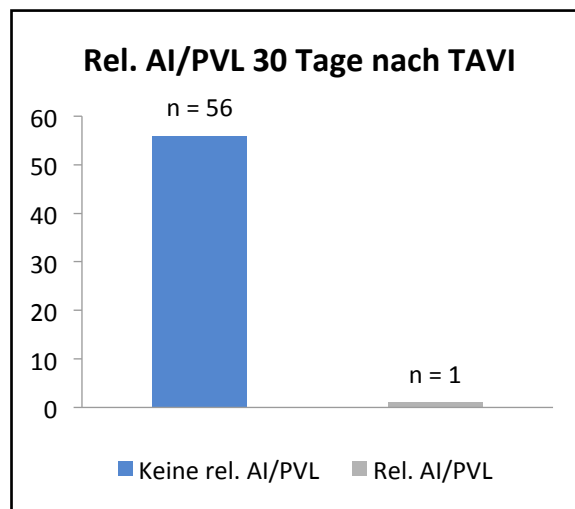


Abb. 17: Relevante AI/PVL, 30 Tage

Postprozedurale Charakteristik, 30 Tage	n=57
NYHA-Klassifikation	
NYHA I	19 (33,3%)
NYHA II	34 (59,7%)
NYHA III	4 (7,0%)
NYHA IV	0 (0,0%)
Echokardiographie	
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	9,49±4,48
Relevante Restenose	1 (1,8%)
Relevante AI/PVL	1 (1,8%)

Tab. 6: Postprozedurale Charakteristik 30 Tage nach TAVI

4.1.4. Postprozedurale Daten (60-Monats Follow-up)

Zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI zeigte sich die NYHA-Verteilung ähnlich dem 30-Tage Follow-up, sodass der Großteil der Patienten mit rund 80,7% weiterhin den NYHA-Klassen I (12,3%) und II (68,4%) zugeteilt werden konnte. Der Anteil der Patienten, die nach fünf Jahren den NYHA-Klassen III (17,5%) und IV (1,8%) zugeordnet wurden, hatte sich jedoch insgesamt auf etwa 19,3% erhöht. Eine ähnliche Entwicklung zeigte auch der mittlere Druckgradient über der implantierten Klappenprothese, der im Lauf der Jahre langsam zugenommen und nach 60

Monaten Werte von durchschnittlich $13,04 \pm 9,68$ mmHg erreicht hat. Zu einer relevanten Restenosierung der implantierten Klappenprothese kam es in insgesamt vier Fällen (7,0%). Das Auftreten einer relevanten AI/PVL war nach fünf Jahren weiterhin selten und konnte ebenfalls nur bei 7,0% der Patienten ($n = 4$) nachgewiesen werden. Hier war im zeitlichen Verlauf jedoch ebenfalls eine leichte Zunahme zu verzeichnen.

Die NYHA-Verteilung 60 Monate nach TAVI ist in Abbildung 18 dargestellt. Eine grafische Übersicht über die mittleren Druckgradienten findet sich in Abbildung 19. Das Auftreten einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage ist in Abbildung 20 gezeigt. In nachfolgender Tabelle 7 sind zudem die Follow-Up-Charakteristika zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI dargestellt.

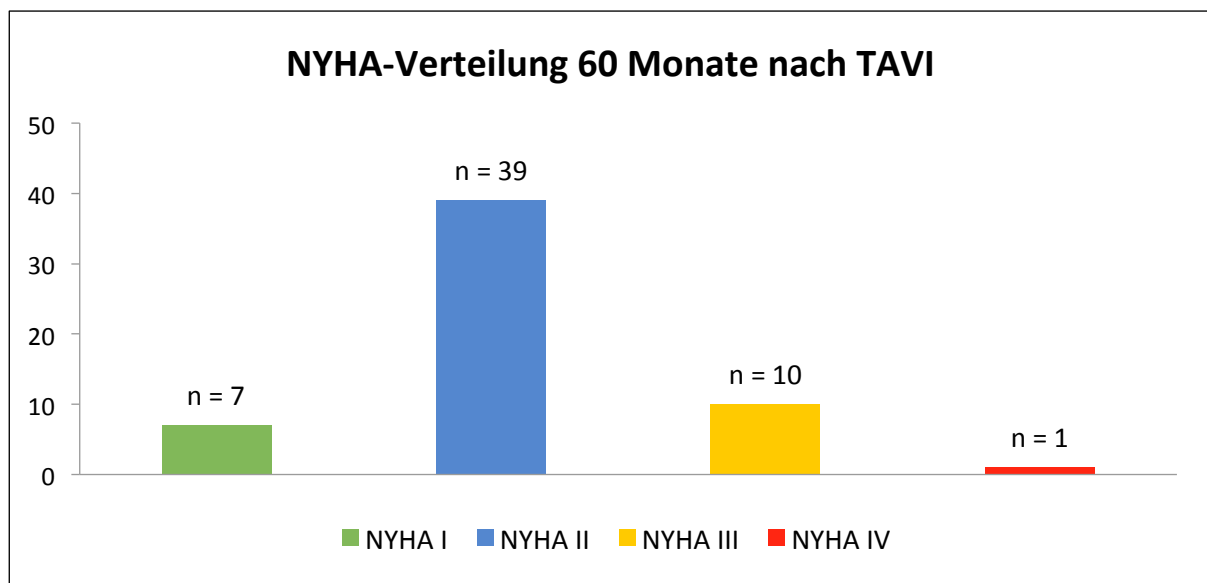


Abb. 18: NYHA-Verteilung, 60 Monate

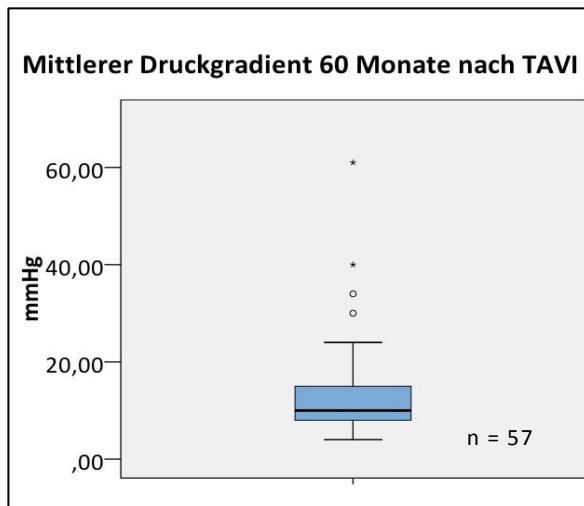


Abb. 19: Mittlerer Druckgradient, 60 Monate

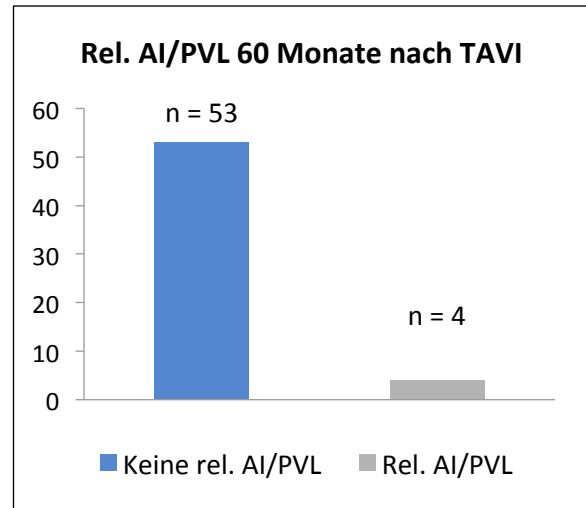


Abb. 20: Relevante AI/PVL, 60 Monate

Follow-up Charakteristik, 60 Monate	n=57
NYHA-Klassifikation	
NYHA I	7 (12,3%)
NYHA II	39 (68,4%)
NYHA III	10 (17,5%)
NYHA IV	1 (1,8%)
Echokardiographie	
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	13,04±9,68
Relevante Restenose	4 (7,0%)
Relevante AI/PVL	4 (7,0%)

Tab. 7: Follow-up Charakteristik 60 Monate nach TAVI

4.2. Klinisches Langzeitergebnis nach TAVI

4.2.1. NYHA-Verteilung im zeitlichen Verlauf

Alle folgenden Erläuterungen beziehen sich auf Abbildung 21, in der die NYHA-Verteilung im zeitlichen Verlauf zu den Zeitpunkten vor TAVI, 30 Tage nach TAVI und 60 Monate nach TAVI dargestellt ist.

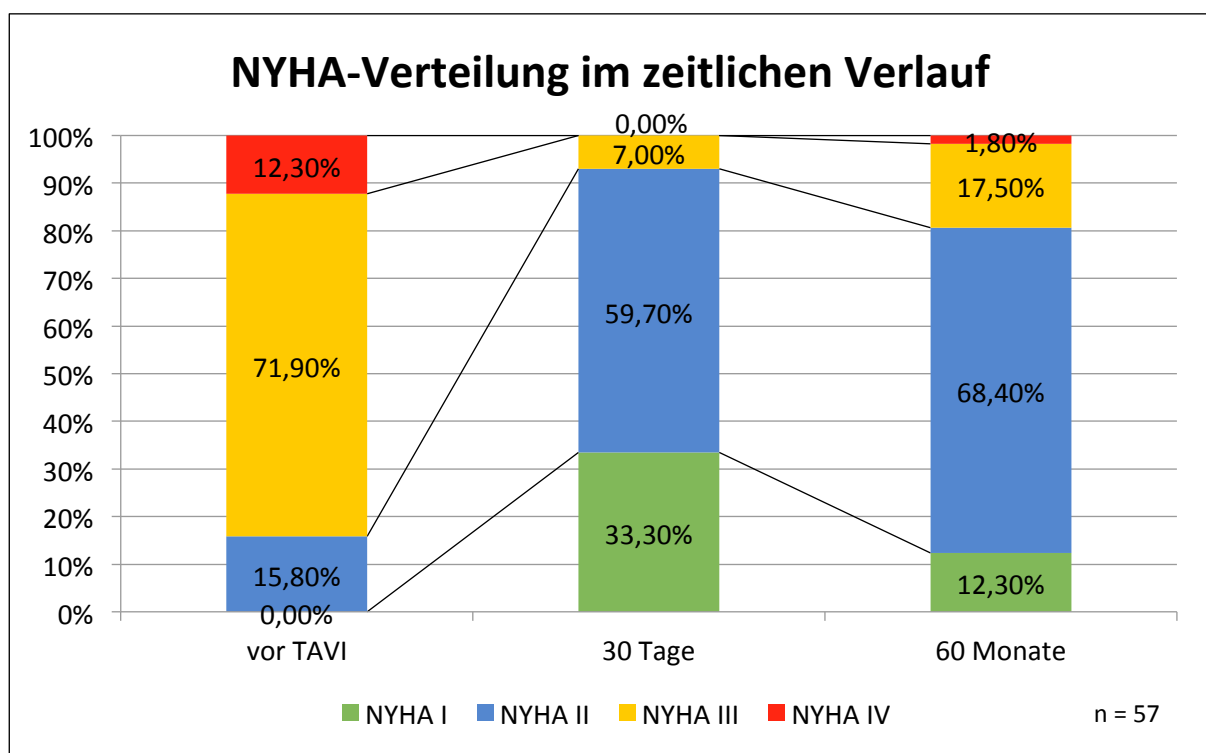


Abb. 21: NYHA-Verteilung im zeitlichen Verlauf

Wie in Abbildung 21 zu sehen, waren vor dem kathetergestützten Aortenklappenersatz die meisten Patienten mit 84,2% den NYHA-Klassen III (71,9%) und IV (12,3%) zuzuordnen. Es handelte sich also hauptsächlich um hochsymptomatische Patienten. Dass der Großteil dieses TAVI-Patientenkollektivs ausgeprägte körperliche Beschwerden angab, ist insofern zu erwarten, da das Vorhandensein von Symptomen die Hauptindikation für einen Aortenklappenersatz darstellt. Der bedeutend geringere Anteil der Patienten wurde den NYHA-Klassen I (0,0%) und II (15,8%) mit insgesamt 15,8% zugeteilt.

30 Tage nach erfolgreicher Implantation der Klappenprothese zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche klinische Verbesserung mit einer merklichen Abnahme der Beschwerdesymptomatik, sodass nun der größere Anteil der Patienten mit rund 93,0% den NYHA Klassen I (33,3%) und II (59,7%) zugeordnet werden konnte. Der deutlich geringere Anteil mit nur etwa 7,0% wurde nach der TAVI den NYHA-Klassen III und IV zugeteilt. Diese 7,0% der Patienten wurden hierbei alle der NYHA-Klasse III zugeordnet, während der NYHA-Klasse IV nach dem Klappenersatz kein einziger Patient (0,0%) mehr zugeteilt wurde.

Im Einzelnen bedeutet dies, dass es durch die TAVI bei 28 Patienten (49,1%) zu einer Verbesserung um eine NYHA-Kategorie, in 18 Fällen (31,6%) zu einer Verbesserung um zwei Kategorien und bei zwei Patienten (3,5%) zu einer Verbesserung um gleich drei Kategorien (NYHA IV zu NYHA I) gekommen ist. Bei neun Patienten (15,8%) kam es nach der Klappenprothesenimplantation zu keiner wesentlichen Veränderung der klinischen Beschwerdesymptomatik, sodass sie weiterhin der gleichen NYHA-Kategorie zugeordnet wurden wie vor dem Eingriff. Bei keinem einzigen Patienten (0,0%) kam es nach der TAVI zu einer schlechteren Einstufung um eine oder mehrere Kategorien. Insgesamt zeigte sich 30 Tage nach dem kathetergestützten Klappenersatz eine statistisch hochsignifikante Verbesserung hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit und der klinischen Beschwerdesymptomatik, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation (vgl. Tab. 8). Der Großteil der behandelten Patienten konnte also auch schon nach kurzer Zeit deutlich von der Transkatheter-Aortenklappenimplantation profitieren.

Zeit	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	p-Wert
vor TAVI	n = 0 (0,%)	n = 9 (15,8%)	n = 41 (71,9%)	n = 7 (12,3%)	} p < 0,01
30 Tage	n = 19 (33,3%)	n = 34 (59,7%)	n = 4 (7,0%)	n = 0 (0,0%)	

Tab. 8: Vergleich NYHA vor TAVI vs. NYHA 30 Tage

Wie in Abbildung 21 ersichtlich, schien dieser positive Trend grundsätzlich auch noch nach mehreren Jahren anzuhalten, sodass zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI weiterhin der Großteil der Patienten keine oder nur geringe klinische Beschwerden

angab. Folglich konnten etwa 80,7% dieser Patienten den NYHA-Klassen I (12,3%) und II (68,4%) zugeordnet werden. Der deutlich geringere Anteil mit etwa 19,3% zeigte nach fünf Jahren eine ausgeprägtere klinische Symptomatik und wurde so den NYHA-Kategorien III (17,5%) und IV (1,8%) zugeteilt. 30 Tage nach TAVI wurden im Vergleich zu 60 Monaten noch 93,0% der Patienten den NYHA-Klassen I (33,3%) und II (59,7%) sowie 7,0% der Patienten den Klassen III (7,0%) und IV (0,0%) zugeteilt (vgl. Abb. 26). Insgesamt war jedoch im zeitlichen Verlauf zwischen den Zeitpunkten 30 Tage und 60 Monate nach TAVI eine statistisch hochsignifikante Verschlechterung der klinischen Beschwerdesymptomatik festzustellen (vgl. Tab. 9).

Zeit	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	p-Wert
30 Tage	n = 19 (33,3%)	n = 34 (59,7%)	n = 4 (7,0%)	n = 0 (0,0%)	} p < 0,01
60 Monate	n = 7 (12,3%)	n = 39 (68,4%)	n = 10 (17,5%)	n = 1 (1,8%)	

Tab. 9: Vergleich NYHA 30 Tage vs. NYHA 60 Monate

Trotz der zwar statistisch hochsignifikanten erneuten Zunahme der Beschwerdesymptomatik zwischen den Zeitpunkten 30 Tage und 60 Monate nach TAVI sollte aber festgehalten werden, dass selbst nach fünf Jahren immer noch der deutliche Großteil der Patienten, mit etwa 80,7%, nach wie vor keine oder nur eine gering ausgeprägte klinische Symptomatik aufwies und folglich den NYHA-Klassen I und II zugeteilt werden konnte.

Hinsichtlich der klinischen Ergebnisse dieser Studie lässt sich somit zusammenfassend festhalten, dass das vor TAVI zum größten Teil hochsymptomatische Patientenkollektiv hinsichtlich seiner körperlichen Leistungsfähigkeit und der klinischen Beschwerdesymptomatik schon nach 30 Tagen deutlich von einem kathetergestützten Aortenklappenersatz profitieren konnte. In den folgenden Jahren war zwar eine erneute statistisch hochsignifikante Verschlechterung der klinischen Symptomatik zu verzeichnen, jedoch war auch noch nach 60 Monaten die deutliche Mehrheit der Patienten weiterhin den symptomarmen NYHA-Klassen I und II zuzuordnen.

4.2.2. Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis

Im Folgenden wurde das klinische Langzeitergebnis nach TAVI, welches anhand der NYHA-Klassifikation eingestuft wurde, auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Hierfür wurde die klinische Beschwerdesymptomatik der Patienten zum Zeitpunkt 60 Monate nach dem Klappenersatz anhand des Schweregrades in zwei Gruppen unterteilt (NYHA I + NYHA II und NYHA III + NYHA IV). Anschließend erfolgte die Korrelation dieser zwei Gruppen mit allen in dieser Arbeit vorgestellten Baseline-Charakteristika (vgl. Kapitel 4.1.1.) sowie allen prozeduralen Charakteristika (vgl. 4.1.2.). Die Ergebnisse dieser Korrelation sind in nachfolgender Tabelle 10 dargestellt. Variablen bei denen das festgelegte Signifikanzniveau erreicht wurde sind mit „*“ markiert.

Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis, 60 Monate (n = 57)	p-Wert
Alter	p = 0,873
Geschlecht	p = 0,936
Größe	p = 0,785
Gewicht	p = 0,854
BMI	p = 0,600
CCS-Klassifikation	p = 0,107
Synkope	p = 0,252
Koronare Herzerkrankung	p = 0,701
Myokardinfarkt	p = 0,599
Schlaganfall / TIA	p = 0,527
pAVK	p = 0,948
Karotisstenose	p = 0,936
Pulmonale Hypertonie	p = 0,233
COPD	p = 0,704
Vorhofflimmern	p = 0,936
Diabetes mellitus	p = 0,704
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,456
Diameter minimal	p = 0,128

Diameter maximal	p = 0,837
Diameter effektiv	p = 0,381
Exzentrizitätsindex	p = 0,019*
Neoplasien	p = 0,906
Thoraxbestrahlung	p = 0,863
STS-Score	p = 0,581
Logistischer EuroSCORE	p = 0,837
Zugangsweg	p = 0,311
Klappenprothesen-Typ	p = 0,287
Klappenprothesen-Modell	p = 0,256
Klappenprothesen-Größe	p = 0,589
Oversizing	p = 0,986

Tab. 10: Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis, 60 Monate

Der Exzentrizitätsindex zeigt sich hier als einziger statistisch signifikanter Prädiktor für das klinische Langzeitergebnis (NYHA-Klassifikation) 60 Monate nach TAVI. In Tabelle 11 findet sich hierzu eine Übersicht, in der die Gruppenstatistik der NYHA-Klassifikation und des Exzentrizitätsindex dargestellt ist.

NYHA Klassifikation (60 Monate)	n	Exzentrizitätsindex	p-Wert
NYHA I + II	46	0,832±0,073	} p = 0,019
NYHA III + IV	11	0,774±0,059	

Tab. 11: Gruppenstatistik, NYHA-Klassifikation - Exzentrizitätsindex

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass bei den Patienten, die 60 Monate nach dem Aortenklappenersatz den NYHA Klassen I und II zugeteilt werden konnten, im Planungs-CT vor der TAVI ein mittlerer Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus von 0,832 gemessen wurde. Bei den Patienten, die 60 Monate nach TAVI eine ausgeprägtere klinische Beschwerdesymptomatik aufwiesen (NYHA III + IV), wurde zu Beginn ein statistisch signifikant geringerer mittlerer Exzentrizitätsindex von nur 0,774 ermittelt. Hieraus lässt sich ableiten, dass ein größerer Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus mit einer niedrigeren NYHA-Klassifikation (NYHA I + II) 60 Monate nach TAVI einhergeht. Die Daten dieser

Studie scheinen also auf Folgendes hinzuweisen: Je runder der native Aortenannulus, desto besser das klinische Langzeitergebnis nach TAVI. In nachfolgender Abbildung 22 findet sich hierzu ergänzend eine grafische Übersicht.

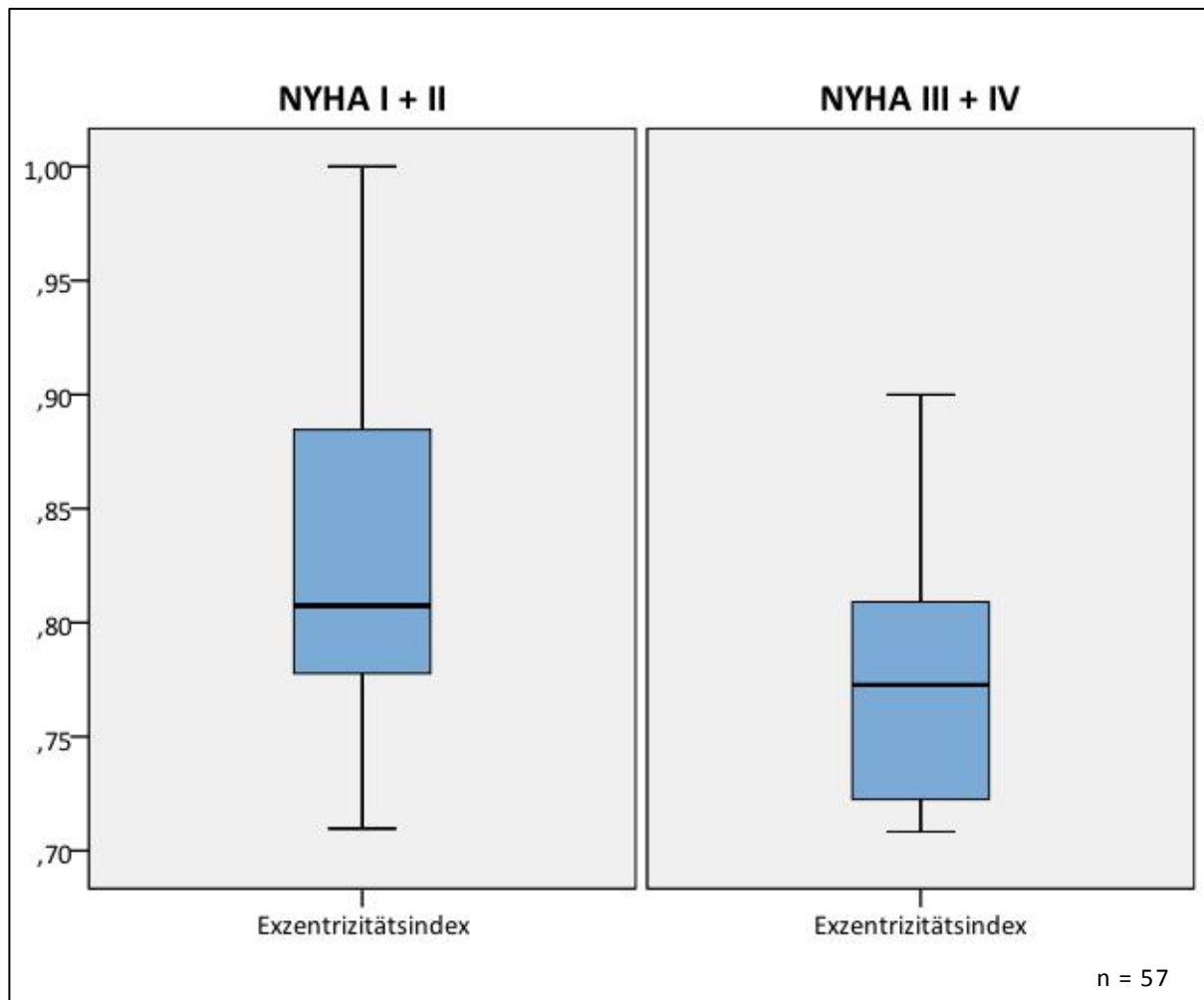


Abb. 22: Exzentrizitätsindex bezogen auf NYHA-Klassifikation

4.3. Funktionelles Langzeitergebnis nach TAVI

Um das funktionelle Langzeitergebnis nach TAVI beurteilen zu können, wurde die Funktionstüchtigkeit der Klappenprothese bestimmt. Hierbei wurden einerseits die mittleren Druckgradienten über der nativen Klappe bzw. der Prothese gemessen und zum anderen das Vorhandensein einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage überprüft.

4.3.1. Mittlerer Druckgradient im zeitlichen Verlauf

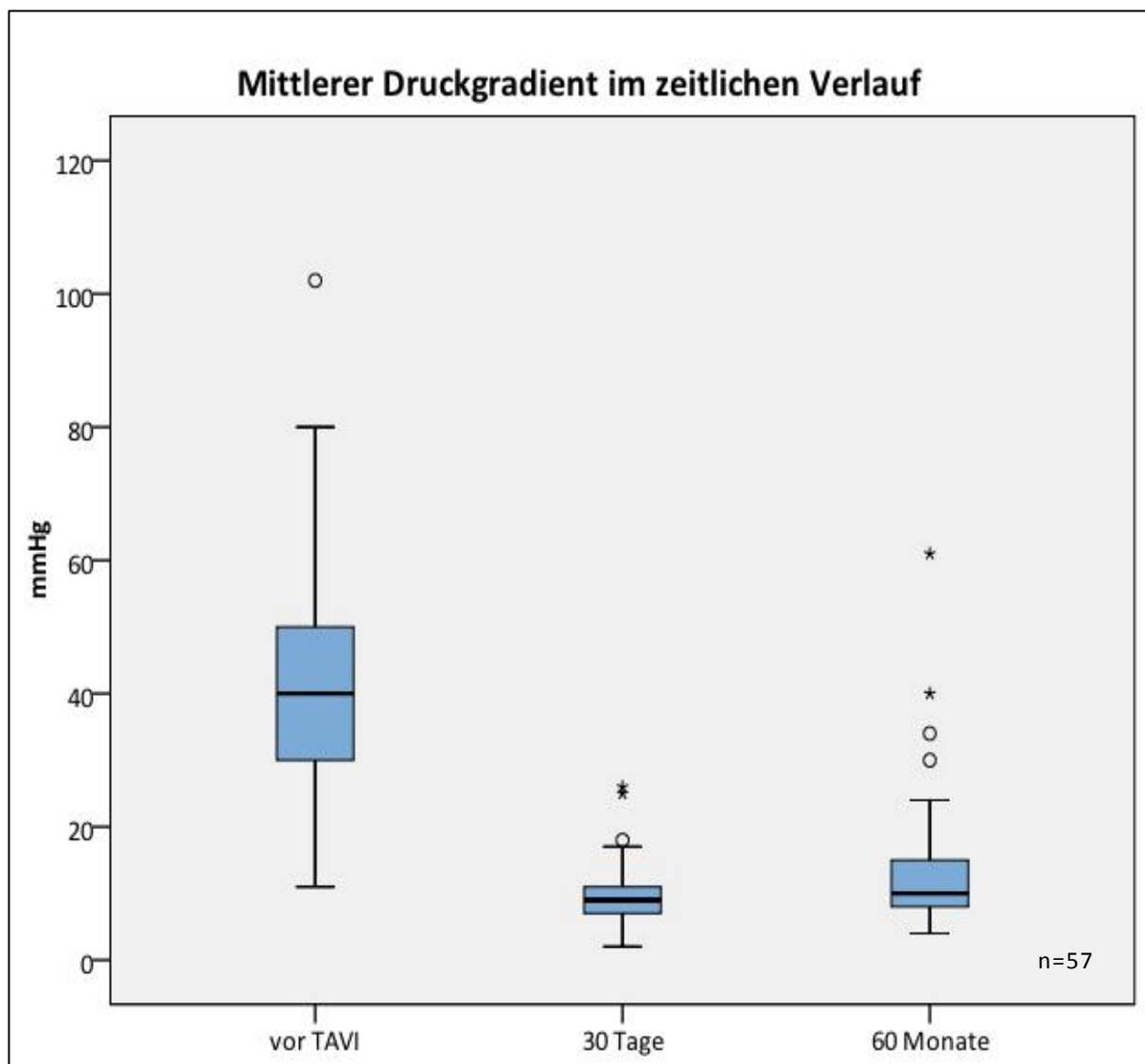


Abb. 23: Mittlerer Druckgradient im zeitlichen Verlauf

Alle folgenden Erläuterungen beziehen sich auf Abbildung 23, in der die mittleren Druckgradienten im zeitlichen Verlauf zu den Zeitpunkten vor TAVI, 30 Tage nach TAVI und 60 Monate nach TAVI mittels Boxplot-Grafiken dargestellt sind.

Wie in Abbildung 23 ersichtlich, bestanden vor dem kathetergestützten Aortenklappenersatz hohe mittlere Druckgradienten mit Werten von durchschnittlich $40,0 \pm 16,56$ mmHg über der Aortenklappe. Dies ist so zu erwarten, da das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose durch die Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes in der Regel zu einer starken Erhöhung dieser Gradienten führt und eine schwere bzw. hochgradige Aortenstenose nach vorhandener klinischer Symptomatik die Hauptindikation für die Durchführung eines Aortenklappenersatzes darstellt.

Unmittelbar nach erfolgreicher Prothesenimplantation fielen die mittleren Druckgradienten aufgrund der Beseitigung der Engstelle erwartungsgemäß stark ab (vgl. Abb. 23). Die Werte für die mittleren Druckgradienten, die 30 Tage nach TAVI gemessen wurden, betrugen im Mittel $9,49 \pm 4,48$ mmHg. Diese Abnahme des mittleren Druckgradienten infolge des kathetergestützten Klappenersatzes von $40,0 \pm 16,56$ mmHg auf $9,49 \pm 4,48$ mmHg erwies sich als statistisch hochsignifikant (vgl. Tab. 12).

n = 57	vor TAVI	30 Tage	p-Wert
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	$40,0 \pm 16,56$	$9,49 \pm 4,48$	$p < 0,01$

Tab. 12: Vergleich mittlerer Druckgradient vor TAVI vs. mittlerer Druckgradient 30 Tage

In einem Fall (1,8%) zeigte sich jedoch bereits zum Zeitpunkt 30 Tage nach TAVI mit einem mittleren Druckgradienten von 26 mmHg eine relevante Restenosierung (Definition siehe Kapitel 3.3.3.). In diesem Fall entschied man sich jedoch zunächst für eine abwartende Vorgehensweise mit regelmäßigen echokardiographischen Verlaufskontrollen. Da die Druckgradienten im weiteren Verlauf jedoch allmählich weiterhin zunahmen, wurde bei diesem Patienten nach etwa 24 Monaten eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Da sich in der invasiven

transvalvulären Druckmessung jedoch kein erhöhter mittlerer Druckgradient zeigte, wurde auf weitergehende therapeutische Maßnahmen verzichtet. Hinweise für eine Klappenthrombose ergaben sich nicht.

In den folgenden echokardiographischen Verlaufskontrollen zeigte sich der Druckgradient dann stabil und blieb ohne erneute Progredienz. An dieser Stelle ist anzumerken, dass bei einem weiteren Patienten 30 Tage nach TAVI mit 25 mmHg ebenfalls ein erhöhter mittlerer Druckgradient auffällig war. In diesem Fall entschied man sich bei insgesamt zufriedenstellender Prothesenfunktion auch für ein abwartendes Prozedere. Bei den folgenden Verlaufskontrollen zeigte sich in diesem Fall schließlich jedoch keine Progredienz, sondern vielmehr eine geringe Abnahme des Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese.

Wie in Abbildung 23 zu sehen, zeigte sich in den folgenden Jahren nach dem Aortenklappenersatz jedoch allmählich eine erneute Zunahme der mittleren Druckgradienten. Diese kann vermutlich auf eine fortschreitende Degeneration und Kalzifikation der biologischen Klappenprothese zurückgeführt werden. Zum Zeitpunkt 60 Monate nach dem Klappenersatz erreichten die mittleren Druckgradienten Werte von $13,04 \pm 9,68$ mmHg. Dieser Druckanstieg von $9,49 \pm 4,48$ mmHg 30 Tage nach TAVI auf $13,04 \pm 9,68$ mmHg 60 Monate nach TAVI ist zwar statistisch gesehen signifikant, jedoch sind die nach 60 Monaten erreichten Werte von $13,04 \pm 9,68$ mmHg immer noch auf einem Niveau, welches keinerlei klinische Relevanz hat (vgl. Tab. 13).

n = 57	30 Tage	60 Monate	p-Wert
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	$9,49 \pm 4,48$	$13,04 \pm 9,68$	$p < 0,05$

Tab. 13: Vergleich mittlerer Druckgradient 30 Tage vs. mittlerer Druckgradient 60 Monate

Zusammenfassend kann man somit festhalten, dass die ursprünglich, bedingt durch die Aortenklappenstenose, hohen mittleren Druckgradienten infolge des interventionellen Klappenersatzes zunächst unmittelbar stark abfallen. In den folgenden Jahren ist zwar ein erneuter statistisch signifikanter Anstieg der mittleren

Druckgradienten zu verzeichnen, jedoch sind die nach 60 Monaten erreichten Werte in der Regel nicht hoch genug, um von klinischer Relevanz zu sein.

4.3.2. Prädiktoren für den mittleren Druckgradienten

Im Folgenden wurde das funktionelle Langzeitergebnis nach TAVI bezüglich des mittleren Druckgradienten auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Hierfür wurde der mittlere Druckgradient über der implantierten Klappenprothese zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI anhand der 75. Perzentile in zwei Gruppen unterteilt (mittlerer Druckgradient ≤ 15 mmHg und > 15 mmHg). Anschließend erfolgte die Korrelation dieser zwei Gruppen mit allen in dieser Arbeit vorgestellten Baseline-Charakteristika (vgl. Kapitel 4.1.1.) sowie allen prozeduralen Charakteristika (vgl. 4.1.2.). Die Ergebnisse dieser Korrelation sind in nachfolgender Tabelle 14 dargestellt. Variablen bei denen das festgelegte Signifikanzniveau erreicht wurde sind mit „*“ markiert.

Prädiktoren für den mittleren Druckgradienten, 60 Monate (n = 57)	p-Wert
Alter	p = 0,230
Geschlecht	p = 0,763
Größe	p = 0,543
Gewicht	p = 0,222
BMI	p = 0,094
CCS-Klassifikation	p = 0,310
Synkope	p = 0,203
Koronare Herzerkrankung	p = 0,874
Myokardinfarkt	p = 0,097
Schlaganfall / TIA	p = 0,333
pAVK	p = 0,648
Karotisstenose	p = 0,308
Pulmonale Hypertonie	p = 0,139
COPD	p = 0,543
Vorhofflimmern	p = 0,513

Diabetes mellitus	p = 0,543
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,694
Diameter minimal	p = 0,300
Diameter maximal	p = 0,680
Diameter effektiv	p = 0,403
Exzentrizitätsindex	p = 0,039*
Neoplasien	p = 0,368
Thoraxbestrahlung	p = 0,705
STS-Score	p = 0,245
Logistischer EuroSCORE	p = 0,054
Zugangsweg	p = 0,382
Klappenprothesen-Typ	p = 0,943
Klappenprothesen-Modell	p = 0,916
Klappenprothesen-Größe	p = 0,226
Oversizing	p = 0,184

Tab. 14: Prädiktoren für den mittleren Druckgradienten, 60 Monate

Der Exzentrizitätsindex zeigt sich hier als einziger statistisch signifikanter Prädiktor für den mittleren Druckgradienten 60 Monate nach TAVI. In Tabelle 15 findet sich hierzu eine Übersicht, in der die Gruppenstatistik des mittleren Druckgradienten und des Exzentrizitätsindex abgebildet ist.

Mittlerer Druckgradient (60 Monate)	n	Exzentrizitätsindex	p-Wert
Mittlerer Druckgradient ≤ 15 mmHg	44	0,832 \pm 0,074	} p = 0,039
Mittlerer Druckgradient > 15 mmHg	13	0,784 \pm 0,061	

Tab. 15: Gruppenstatistik, Mittlerer Druckgradient - Exzentrizitätsindex

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass bei den Patienten, die 60 Monate nach dem Aortenklappenersatz einen mittleren Druckgradienten von ≤ 15 mmHg aufwiesen, im Planungs-CT vor der TAVI ein mittlerer Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus von 0,832 \pm 0,074 gemessen wurde. Bei den Patienten, die 60 Monate nach TAVI einen mittleren Druckgradienten > 15 mmHg aufwiesen, wurde vor der Intervention ein statistisch signifikant geringerer mittlerer

Exzentrizitätsindex von nur $0,784 \pm 0,061$ ermittelt. Hieraus lässt sich ableiten, dass ein größerer Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus mit einem niedrigeren mittleren Druckgradienten 60 Monate nach TAVI einhergeht. Zusammenfassend kann also festhalten werden: Je runder der native Aortenannulus ist, desto niedriger ist der mittlere Druckgradient zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI. In nachfolgender Abbildung 24 findet sich hierzu ergänzend eine grafische Übersicht.

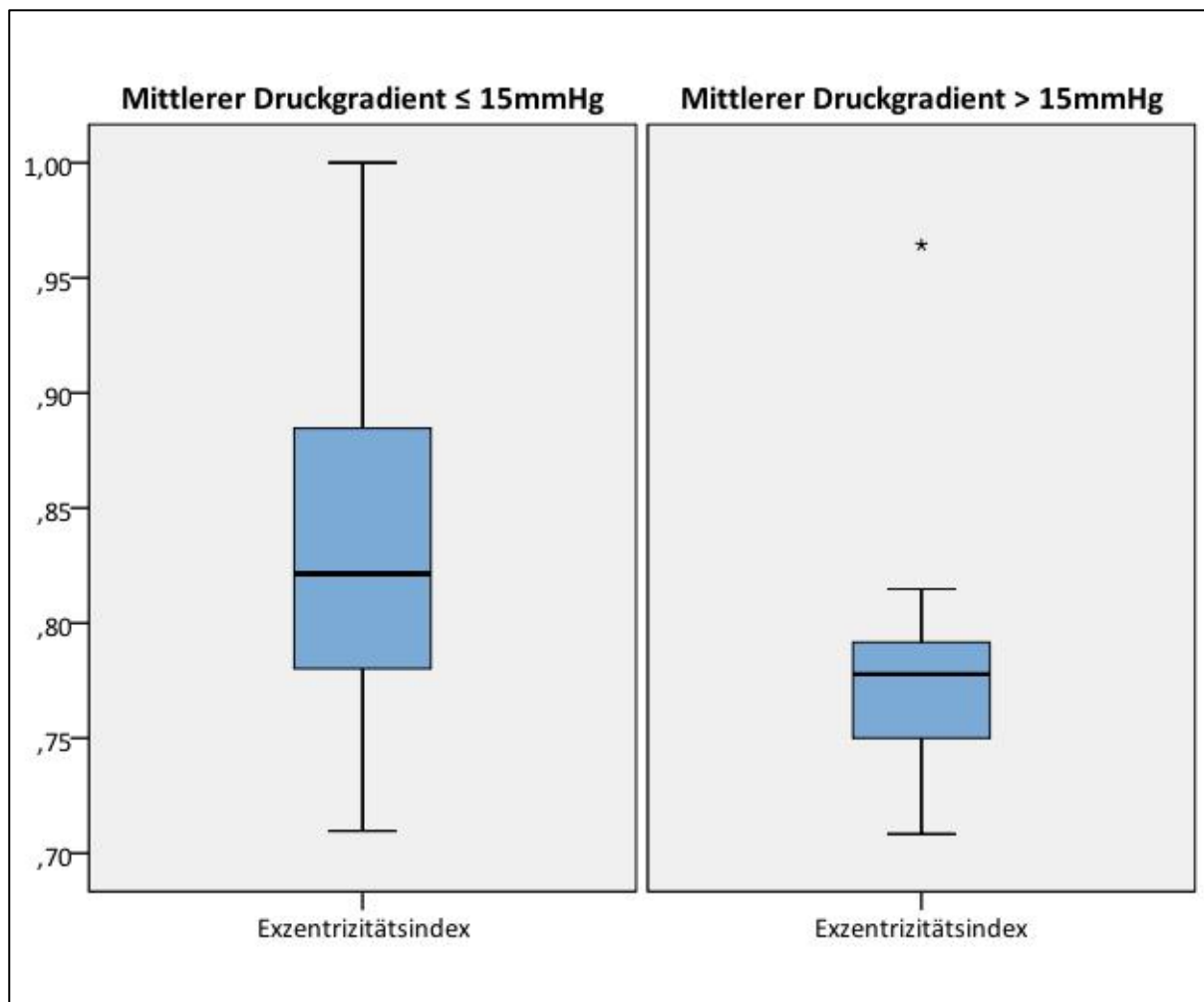


Abb. 24: Exzentrizitätsindex bezogen auf mittlerer Druckgradient

Da sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus sowohl für die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) als auch für den mittleren Druckgradienten zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI als einziger statistisch signifikanter Prädiktor erwies, wurde im Folgenden zudem untersucht, ob auch ein

möglicher Zusammenhang zwischen der klinischen Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) und dem mittleren Druckgradienten besteht (vgl. Tab. 16).

NYHA Klassifikation (60 Monate)	n	Mittlerer Druckgradient (60 Monate)	p-Wert
NYHA I + II	46	11,696±5,621 mmHg	} p = 0,031
NYHA III + IV	11	18,636±18,441 mmHg	

Tab. 16: Gruppenstatistik, NYHA-Klassifikation - Mittlerer Druckgradient

Wie in Tabelle 16 zu sehen, konnte hier ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Die Patienten, die nach fünf Jahren den symptomarmen NYHA Klassen I und II zugeordnet werden konnten, wiesen einen signifikant niedrigeren mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese auf als diejenigen Patienten, die den NYHA Klassen III und IV zugeteilt wurden.

4.3.3. Relevante Restenose

Größtenteils haben sich nach TAVI äußerst zufriedenstellende funktionelle Langzeitergebnisse der implantierten Klappenprothesen gezeigt. In wenigen Fällen unseres Patientenkollektivs kam es jedoch in den folgenden Jahren nach erfolgreicher Transkatheter-Aortenklappenimplantation zu einer stärker ausgeprägten Zunahme des mittleren Druckgradienten. Dies wird im Allgemeinen als Restenosierung bzw. Restenose bezeichnet. Eine relevante Restenosierung wurde in dieser Arbeit ab einem mittleren Druckgradienten von > 25 mmHg angenommen und konnte bei insgesamt vier Patienten (7,0%) zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI nachgewiesen werden (siehe Abb. 25).

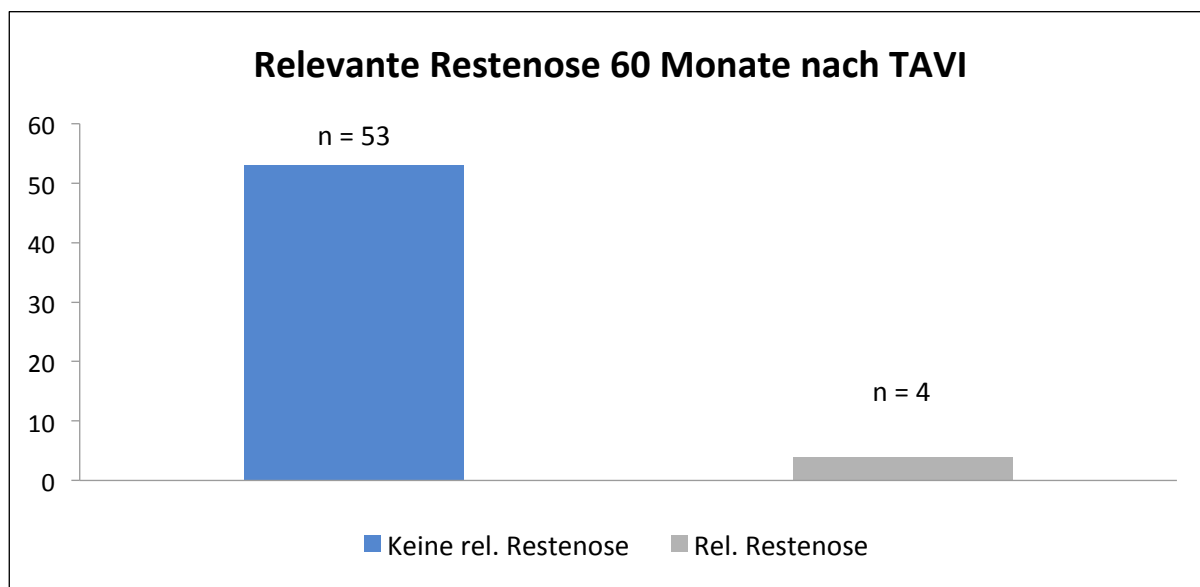


Abb. 25: Relevante Restenose, 60 Monate

Von den vier Patienten, bei denen es nach erfolgreicher TAVI im Verlauf zu einer relevanten Restenosierung gekommen ist, wurde bei insgesamt zwei Patienten die Indikation zum Valve-in-Valve-Eingriff gestellt. Im ersten Fall lag ein sehr hoher mittlerer Druckgradient von 61 mmHg über der implantierten Prothese vor. Eine relevante AI/PVL bestand nicht. Im zweiten Fall wurde ein mittlerer Druckgradient von 40 mmHg sowie eine relevante AI/PVL Grad 2-3 festgestellt. Aufgrund des hohen Alters, der ausgeprägten Multimorbidität und dem damit verbundenen, entsprechend hohen prozeduralen Risiko sowie auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten nach nur noch möglichst wenigen medizinischen Maßnahmen wurde jedoch in beiden Fällen auf eine Valve-in-Valve-Prozedur verzichtet. In den beiden anderen Fällen bestand ausschließlich ein mäßig erhöhter mittlerer Druckgradient von 30 bzw. 34 mmHg ohne begleitend vorliegende relevante AI/PVL und ohne Zunahme der klinischen Beschwerdesymptomatik, sodass hier beschlossen wurde, vorerst ein abwartendes Vorgehen mit regelmäßigen echokardiographischen Kontrollen zu verfolgen und ggf. im weiteren Verlauf die Indikation zum Valve-in-Valve-Eingriff erneut zu diskutieren.

Zusammenfassend kann man somit festhalten, dass es im Zeitraum bis zu 60 Monaten nach erfolgreicher TAVI nur in Ausnahmefällen (n = 4, 7,0%) zu einer relevanten Restenosierung gekommen ist. Ferner wurde innerhalb des fünf-jährigen

Studienzeitraumes nur bei zwei Patienten (3,5%) die Indikation zu einer erneuten Intervention mittels Valve-in-Valve-Eingriff gestellt.

4.3.4. Prädiktoren für eine relevante Restenose

Im Folgenden wurde das Auftreten einer relevanten Restenosierung auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Die Korrelation der zwei Vergleichsgruppen (keine relevante Restenose vs. relevante Restenose) erfolgte hier ebenfalls mit allen in dieser Arbeit vorgestellten Baseline-Charakteristika (vgl. Kapitel 4.1.1.) sowie allen prozeduralen Charakteristika (vgl. 4.1.2.). Die Ergebnisse dieser Korrelation sind in nachfolgender Tabelle 17 dargestellt. Variablen bei denen das festgelegte Signifikanzniveau erreicht wurde sind mit „*“ markiert.

Prädiktoren für eine relevante Restenose, 60 Monate (n = 57)	p-Wert
Alter	p = 0,702
Geschlecht	p = 0,215
Größe	p = 0,152
Gewicht	p = 0,481
BMI	p = 0,074
CCS-Klassifikation	p = 0,051
Synkope	p = 0,520
Koronare Herzerkrankung	p = 0,516
Myokardinfarkt	p = 0,402
Schlaganfall / TIA	p = 0,625
pAVK	p = 0,195
Karotisstenose	p = 0,951
Pulmonale Hypertonie	p = 0,914
COPD	p = 0,053
Vorhofflimmern	p = 0,577
Diabetes mellitus	p = 0,769
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,764
Diameter minimal	p = 0,235

Diameter maximal	p = 0,743
Diameter effektiv	p = 0,473
Exzentrizitätsindex	p = 0,042*
Neoplasien	p = 0,217
Thoraxbestrahlung	p = 0,328
STS-Score	p = 0,912
Logistischer EuroSCORE	p = 0,680
Zugangsweg	p = 0,983
Klappenprothesen-Typ	p = 0,769
Klappenprothesen-Modell	p = 0,835
Klappenprothesen-Größe	p = 0,716
Oversizing	p = 0,623

Tab. 17: Prädiktoren für eine relevante Restenose, 60 Monate

Der Exzentrizitätsindex zeigt sich für das Auftreten einer relevanten Restenose 60 Monate nach TAVI ebenfalls als einziger statistisch signifikanter Prädiktor. In Tabelle 18 findet sich hierzu eine Übersicht, in der die Gruppenstatistik der relevanten Restenosierung und des Exzentrizitätsindex dargestellt ist.

Relevante Restenose (60 Monate)	n	Exzentrizitätsindex	p-Wert
Keine relevante Restenose (≤ 25 mmHg)	53	0,826 \pm 0,073	} p = 0,042
Relevante Restenose (> 25 mmHg)	4	0,749 \pm 0,035	

Tab. 18: Gruppenstatistik, Relevante Restenose - Exzentrizitätsindex

Analog zu den Ergebnissen aus Kapitel 4.3.2. zeigt sich hier, dass bei den Patienten, die 60 Monate nach dem Aortenklappenersatz keine relevante Restenosierung aufwiesen, im Planungs-CT vor der TAVI ein statistisch signifikant größerer mittlerer Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus von 0,826 \pm 0,073 gemessen wurde als im Vergleich zu den Patienten, die im Verlauf eine relevante Restenose entwickelt haben (mittlerer Exzentrizitätsindex 0,749 \pm 0,035). Somit kann man zusammenfassen, dass Patienten mit einem runderen nativen Aortenanus innerhalb des fünf-jährigen Studienzeitraums nach dem Klappenersatz signifikant seltener eine relevante Restenosierung entwickelt haben.

4.3.5. Relevante Aorteninsuffizienz / paravalvuläre Leckage

Alle folgenden Erläuterungen beziehen sich auf Abbildung 26 und 27, in denen das Vorliegen einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage zu den Zeitpunkten 30 Tage und 60 Monate nach TAVI grafisch dargestellt ist.

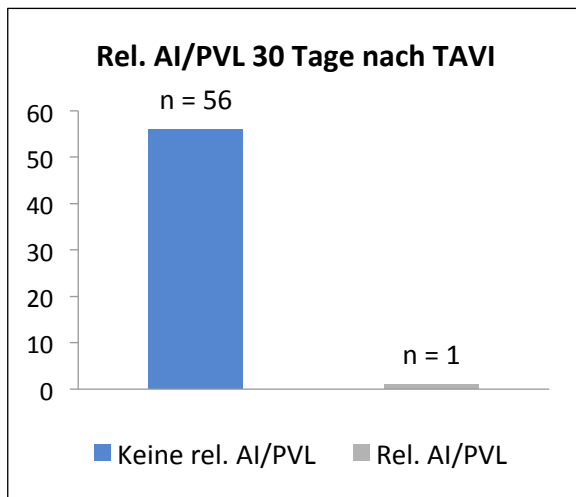


Abb. 26: Relevante AI/PVL, 30 Tage

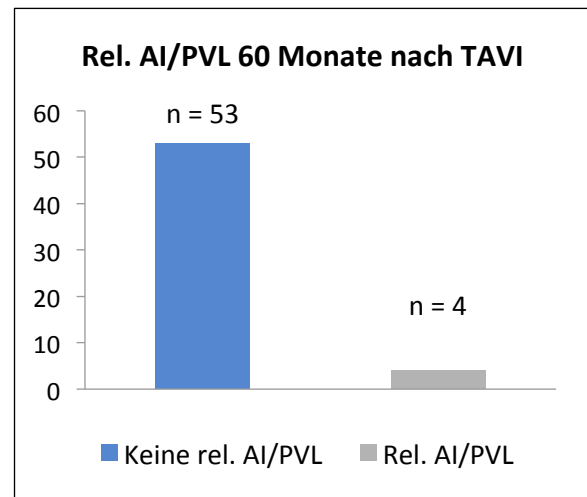


Abb. 27: Relevante AI/PVL, 60 Monate

Wie aus Abbildung 26 ersichtlich, kam es nach erfolgreicher TAVI nur in absoluten Ausnahmefällen ($n = 1$; 1,8%;) zu einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage (AI/PVL \geq moderat bzw. Grad 2). In diesem Fall entschied man sich jedoch bei insgesamt suffizienter Prothesenfunktion zunächst für ein abwartendes Prozedere mit regelmäßigen echokardiographischen Verlaufskontrollen. Im weiteren Verlauf zeigte sich schließlich keine Progredienz, stattdessen war der Schweregrad der Aorteninsuffizienz mit den Jahren sogar leicht rückläufig. Der deutlich überwiegende Anteil der implantierten Prothesen mit 98,2% zeigte keine oder höchstens nur eine geringgradige AI/PVL. Für das im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigte Patientenkollektiv lässt sich somit festhalten, dass nahezu alle interventionell implantierten Klappenprothesen 30 Tage nach dem Eingriff dicht waren und keine relevante Regurgitation aufwiesen.

Stellt man die beiden Abbildungen 26 und 27 einander gegenüber, so ist zu erkennen, dass sich 60 Monate nach TAVI eine ähnliche Verteilung zeigt. Auch nach

mehreren Jahren war echokardiographisch nur in wenigen Fällen (n = 4; 7,0%) eine relevante AI/PVL nachzuweisen. Zwischen den Zeitpunkten 30 Tage und 60 Monate nach TAVI ist jedoch insgesamt ein leichter statistisch nicht signifikanter Anstieg an relevanten AI/PVLs zu verzeichnen (vgl. Tab. 19). Diese geringgradige Zunahme an relevanten AI/PVLs zum Zeitpunkt fünf Jahre nach TAVI kann möglicherweise analog zu den mit der Zeit langsam ansteigenden mittleren Druckgradienten ebenfalls auf fortschreitende Degenerationsprozesse und Kalzifikationen der implantierten biologischen Klappenprothese zurückgeführt werden.

n = 57	30 Tage	60 Monate	p-Wert
Relevante AI/PVL	n = 1 (1,8%)	n = 4 (7,0%)	p = 0,375

Tab. 19: Vergleich relevante AI/PVL 30 Tage vs. relevante AI/PVL 60 Monate

In insgesamt drei der vier Fälle, in denen fünf Jahre nach TAVI eine relevante AI/PVL nachzuweisen war, wurde die Indikation zur erneuten Intervention gestellt. Im ersten Fall lag begleitend zu einer AI/PVL Grad 2-3 auch eine relevante Restenose vor (vgl. hierzu auch Kapitel 4.3.3.). Im zweiten und dritten Fall bestand ausschließlich eine relevante AI/PVL Grad 2 ohne zusätzlich vorliegende relevante Restenosierung. In allen drei Fällen entschied man sich jedoch aufgrund des hohen Alters, der ausgeprägten Multimorbidität und dem damit verbundenen, entsprechend hohen prozeduralen Risiko sowie auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten nach nur noch möglichst wenigen medizinischen Maßnahmen gegen eine erneute Intervention. Im letzten Fall wurde beschlossen bei einer bestehenden AI/PVL Grad 2 ohne begleitend vorliegende relevante Restenose bei insgesamt erhaltener systolischer Prothesenfunktion zunächst ein abwartendes Vorgehen mit regelmäßigen echokardiographischen Verlaufskontrollen zu verfolgen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass 30 Tage nach kathetergestützter Implantation der biologischen Klappenprothesen nur in absoluten Ausnahmefällen eine relevante AI/PVL nachzuweisen war. Darüber hinaus scheinen die Klappenprothesen hinsichtlich ihrer Dichtigkeit im zeitlichen Verlauf bis zu 60

Monaten insgesamt sehr stabil zu sein, sodass es auch nach fünf Jahren nur in sehr wenigen Fällen zum Auftreten einer relevanten AI/PVL gekommen ist.

4.3.6. Prädiktoren für eine relevante AI/PVL

Im Folgenden wurde das funktionelle Langzeitergebnis nach TAVI bezüglich des Auftretens einer relevanten AI/PVL ebenfalls auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Die Korrelation der zwei Vergleichsgruppen (keine relevante AI/PVL vs. relevante AI/PVL) erfolgte mit allen in dieser Arbeit vorgestellten Baseline-Charakteristika (vgl. Kapitel 4.1.1.) sowie allen prozeduralen Charakteristika (vgl. 4.1.2.). Die Ergebnisse dieser Korrelation sind in nachfolgender Tabelle 20 dargestellt.

Prädiktoren für eine relevante AI/PVL, 60 Monate (n = 57)	p-Wert
Alter	p = 0,279
Geschlecht	p = 0,215
Größe	p = 0,494
Gewicht	p = 0,841
BMI	p = 0,789
CCS-Klassifikation	p = 0,150
Synkope	p = 0,520
Koronare Herzerkrankung	p = 0,683
Myokardinfarkt	p = 0,402
Schlaganfall / TIA	p = 0,067
pAVK	p = 0,311
Karotisstenose	p = 0,951
Pulmonale Hypertonie	p = 0,179
COPD	p = 0,769
Vorhofflimmern	p = 0,577
Diabetes mellitus	p = 0,411
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,764
Diameter minimal	p = 0,715

Diameter maximal	p = 0,359
Diameter effektiv	p = 0,852
Exzentrizitätsindex	p = 0,135
Neoplasien	p = 0,642
Thoraxbestrahlung	p = 0,328
STS-Score	p = 0,055
Logistischer EuroSCORE	p = 0,493
Zugangsweg	p = 0,983
Klappenprothesen-Typ	p = 0,159
Klappenprothesen-Modell	p = 0,339
Klappenprothesen-Größe	p = 0,716
Oversizing	p = 0,304

Tabelle 20: Prädiktoren für eine relevante AI/PVL, 60 Monate

Für das Auftreten einer relevanten AI/PVL ergab sich in den untersuchten Variablen jedoch kein statistisch signifikanter Prädiktor. Der STS-Score wies insgesamt den niedrigsten p-Wert von 0,055 auf, verfehlte jedoch auch das festgesetzte Signifikanzniveau knapp.

5. Diskussion

5.1. Klinisches Ergebnis nach TAVI

In zwei großen Studien von Lange et al. und Gilard et al. zeigte sich das vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation beschriebene Patientenkollektiv dem in dieser Arbeit beschriebenen Kollektiv sehr ähnlich. Die Patienten wiesen ein fortgeschrittenes mittleres Alter von etwa 80 Jahren, eine sehr hohe Rate an begleitend vorliegenden Komorbiditäten und folglich einen deutlich erhöhten logistischen EuroSCORE auf. Darüber hinaus wurde in allen drei genannten Arbeiten präinterventionell der Großteil der Patienten den NYHA-Klassen III und IV zugeteilt (Gilard et al., 2016; Lange et al., 2016).

Dass es nach erfolgreichem kathetergestützten Aortenklappenersatz insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik, objektiviert anhand der NYHA-Klassifikation, kommt, konnte wie auch in der hier vorliegenden Arbeit in vielen anderen Studien gezeigt werden. In nahezu allen Arbeiten, in denen die NYHA-Klassifikation als ein Maß für die Schwere der Symptomatik herangezogen wurde, konnte nach dem Klappenersatz eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens eine NYHA-Klasse festgestellt werden (Kim et al., 2014). Stellvertretend seien hier die Studien von Leon et al., Witkowski et al. und Pilgrim et al. genannt, die 30 Tage nach Klappenimplantation eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik beschrieben (Leon et al., 2010; Pilgrim et al., 2011; Witkowski et al., 2011).

Es sollte an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, dass es auch Patienten gibt, die nach dem kathetergestütztem Aortenklappenersatz keine Verbesserung in Bezug auf die NYHA-Klassifikation zeigen (Kim et al., 2014). So beschrieben Gotzmann et al. im Jahr 2011 in ihrer Studie, dass sich bei 20% der Patienten die NYHA-Klasse nach TAVI weder verbesserte noch verschlechterte (Gotzmann et al., 2011). Der Anteil der Patienten, der in dieser Arbeit sowohl vor TAVI als auch 30 Tage nach dem

Eingriff derselben NYHA-Klasse zugeteilt wurde, betrug 15,8% und fiel somit etwas niedriger aus als in den von Gotzmann et al. beschriebenen Daten. Eine andere von Bagur et al. durchgeführte Studie zeigte, dass sich der funktionelle Status, gemessen anhand des Duke Activity Status Index (Hlatky et al., 1989), trotz erfolgreicher TAVI bei 30% der Patienten nicht veränderte oder sich sogar zu einem gewissen Grad verschlechterte, während sich bei nahezu allen Patienten zugleich eine Verbesserung bezüglich ihrer NYHA-Klasse zeigte (Bagur et al., 2011). Es scheint also möglicherweise in manchen Fällen eine Diskrepanz zwischen dem tatsächlichen und dem mittels NYHA-Klassifikation bestimmten funktionellen Status zu bestehen.

Bislang existieren nur relativ wenige Daten zu den Langzeitergebnissen nach TAVI über den Zeitraum von drei Jahren hinaus. Kapadia et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Großteil der Patienten, die fünf Jahre nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz noch am Leben waren, nur eine geringe Beschwerdesymptomatik angab, sodass insgesamt 86% der Patienten den NYHA-Klassen I und II zugeteilt wurden (Kapadia et al., 2015). Ähnliche Daten zeigte auch die von Toggweiler et al. durchgeführte Studie, in der innerhalb des ganzen fünf-jährigen Beobachtungszeitraums die deutliche Mehrheit der Patienten mit über 90% stets den NYHA Klassen I und II zugeordnet werden konnte. Auch in der Studie von Tarantini et al. wurden knapp 90% der überlebenden Patienten nach fünf Jahren den NYHA Klassen I und II zugeteilt. Die in dieser Arbeit präsentierten Daten zeigten eine etwas schlechtere NYHA-Verteilung zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI. Hier wurden nur etwa 80,7% der Patienten zu den NYHA Klassen I und II gezählt. In der Studie von Tarantini et al. wie auch in dieser Arbeit zeigte sich allerdings im zeitlichen Verlauf eine erneute Verschlechterung der klinischen Symptomatik, sodass zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI weniger Patienten der NYHA-Klasse I und stattdessen ein größerer Anteil den NYHA-Klassen II, III und IV zugeordnet wurden als noch zum Zeitpunkt 30 Tage nach TAVI. In der von Toggweiler et al. veröffentlichten Arbeit zeigte sich fünf Jahre nach TAVI im Vergleich zu einem Jahr nach TAVI ebenfalls eine erneute Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Tarantini et al., 2017; Toggweiler et al., 2013).

Ob diese erneute Verschlechterung der klinischen Symptomatik über die Jahre hinweg ausschließlich auf eine fortschreitende Degeneration und damit einen zunehmenden Funktionsverlust der Klappenprothese zurückzuführen ist, scheint eher unwahrscheinlich zu sein, insbesondere da sich die Klappenfunktion in der hier vorliegenden Studie im zeitlichen Verlauf als sehr stabil erwiesen hat. Möglicherweise könnte eine Progredienz der bestehenden, oft schwerwiegenden Begleiterkrankungen, die bei TAVI-Patienten typischerweise häufig vorliegen, für die klinische Verschlechterung haupt- oder mitverantwortlich sein. Eine andere denkbare Ursache für den erneuten Anstieg der klinischen Beschwerdesymptomatik könnte die gerade in diesem hohen Alter generell immer weiter zunehmende Gebrechlichkeit der hochbetagten Patienten darstellen.

Grundsätzlich lässt sich aber festhalten, dass die klinischen Langzeitergebnisse, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation, sowohl in den oben genannten Studien als auch in dieser Arbeit ermutigend sind, da zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI immer noch der deutlich überwiegende Anteil der überlebenden Patienten keine oder nur eine geringe klinische Beschwerdesymptomatik angab.

Dass die Patienten, die fünf Jahre nach TAVI noch am Leben sind, mehrheitlich den symptomarmen NYHA-Klassen I und II zugeordnet werden konnten, kann möglicherweise auch dadurch erklärt werden, dass die Patienten mit einer ausgeprägteren klinischen Symptomatik womöglich oft schon vor den 60 Monaten versterben. Dies hätte zur Folge, dass sich die Patienten mit einem besseren klinischen Ergebnis so im zeitlichen Verlauf nach und nach selektieren würden. Diese Interpretation könnte durch das Ergebnis einer anderen Studie unserer Abteilung gestützt werden, in der sich die postprozedurale Einstufung in die NYHA-Klassifikation als statistisch signifikanter, unabhängiger Prädiktor, bezogen auf das 12-Monats-Überleben nach erfolgreicher TAVI, gezeigt hat (Brück, 2018). Es bleibt allerdings abzuwarten, ob diese möglicherweise auch einen Prädiktor für das Langzeitüberleben über ein Jahr hinaus darstellen kann. Grundsätzlich darf bei all diesen Überlegungen aber nicht außer Acht gelassen werden, dass die natürliche Sterblichkeit in dieser Altersgruppe generell sehr hoch ist (Bundesamt, 2017). So

konnte die Studie von Saia et al. 2014 zeigen, dass zwar die frühe Mortalität bis sechs Monate nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation überwiegend auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen war, die späte Mortalität nach sechs Monaten jedoch hauptsächlich auf nicht-kardiovaskulären Ereignissen beruhte. So war die späte Mortalität zum Großteil auf andere Erkrankungen im Rahmen der ausgeprägten Multimorbidität dieser Patientengruppe zurückzuführen (Saia et al., 2014).

In dieser Arbeit wurde zudem das klinische Langzeitergebnis nach erfolgreicher TAVI auf mögliche Prädiktoren hin untersucht. Hier zeigte sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus als einziger statistisch signifikanter Prädiktor. Je größer der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus war, desto besser fiel das klinische Langzeitergebnis nach 60 Monaten, objektiviert anhand der NYHA-Klassifikation, aus. Bisher gibt es außer der hier vorliegenden Arbeit noch keine weiteren Studien, die den Einfluss der nativen Aortenannulusgeometrie auf das klinische Langzeitergebnis über ein Jahr hinaus untersucht haben. Lediglich in der Arbeit von Brück zeigte sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus als statistisch signifikanter und unabhängiger Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben nach interventionellem Aortenklappenersatz. So konnte in dieser Studie von 2018 gezeigt werden, dass die Patienten, die das erste Jahr nach TAVI überlebt haben, einen signifikant größeren Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus aufwiesen als diejenigen, die bereits in den ersten zwölf Monaten nach TAVI verstorben sind. Analog zu der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich also in der Studie von Brück für einen größeren Exzentrizitätsindex, also einen relativ runden nativen Aortenklappenannulus, ein besseres Langzeitergebnis (Brück, 2018).

Dieser Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass die biologischen Klappenprothesen grundsätzlich eine runde Form aufweisen und somit besser in einen relativ runden nativen Aortenklappenannulus (großer Exzentrizitätsindex) passen. Durch die Implantation der Prothese in einen bereits sehr runden nativen Aortenklappenannulus werden die kardialen Strukturen möglicherweise nur geringer gedehnt bzw. geschädigt als bei einem ovaleren Aortenannulus (geringer

Exzentrizitätsindex), in den die Prothese mit größerem radialen mechanischen Druck eingesetzt werden muss. Hierdurch könnten sich Vorteile ergeben, die letztlich in einem besseren klinischen Langzeitergebnis resultieren. Eine weitere mögliche Erklärung für die oben genannten Zusammenhänge wäre, dass die bessere Passform der Prothese in den relativ runden nativen Aortenannulus möglicherweise eine allgemein bessere Prothesenfunktion zur Folge haben und sich diese letztlich wiederum in einem besseren klinischen Langzeitergebnis niederschlagen könnte. Ferner könnte es auch möglich sein, dass ein exzentrischer Aortenannulus Ausdruck einer bereits vorhandenen myokardialen Schädigung, wie beispielsweise einer hypertensiven Herzerkrankung, ist und es aufgrund dieser Grunderkrankung zu einem klinisch schlechteren Langzeitergebnis kommt. Da die hier vorliegende Studie allerdings nur eine sehr geringe Fallzahl aufweist, bedarf es weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen, um die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse zu bestätigen.

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass es aufgrund der subjektiven Einschätzung der Beschwerden und der teilweise nur geringen Korrelation mit der objektiv gemessenen Belastungskapazität fraglich ist, ob die NYHA-Klassifizierung alleine sensitiv genug ist, um die gesamten Auswirkungen einer schweren Aortenklappenstenose sowohl vor als auch nach erfolgter Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten und deren Fähigkeit zur Durchführung routinemäßiger Alltagsaktivitäten zu erfassen (Goldman et al., 1981; Raphael et al., 2007). Daher sollte die NYHA-Klassifizierung zur besseren Einschätzung des funktionellen Status und der Lebensqualität nach Möglichkeit zusätzlich durch andere validierte Instrumente wie bspw. den Duke Activity Status Index (Hlatky et al., 1989) oder auch den EuroQuol Fragebogen (EQ-5D) (Rabin und de Charro, 2001) ergänzt werden (Kim et al., 2014).

5.2. Funktionelles Ergebnis nach TAVI

5.2.1. Mittlerer Druckgradient

Erwartungsgemäß zeigte sich in mehreren Studien wie auch in dieser Arbeit durch den kathetergestützten Ersatz der nativen stenosierten Aortenklappe mit einer biologischen Prothese und der damit verbundenen Beseitigung der Engstelle des linksventrikulären Ausflusstraktes ein starker Abfall der vor TAVI ermittelten hohen Druckgradienten von etwa 40,0 bis 60,0 mmHg auf Werte von etwa 10,0 mmHg (Barbanti et al., 2015; Gilard et al., 2016; Lange et al., 2016; Tarantini et al., 2017; Toggweiler et al., 2013).

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich im weiteren zeitlichen Verlauf ein statistisch signifikanter Anstieg des mittleren Druckgradienten mit Werten von $9,49 \pm 4,48$ mmHg zum Zeitpunkt 30 Tage nach erfolgreicher TAVI auf Werte von $13,04 \pm 9,68$ mmHg nach 60 Monaten. Die Studien von Barbanti et al., Toggweiler et al. und Tarantini et al. beschrieben ebenfalls einen erneuten Anstieg des mittleren Druckgradienten im Verlauf der Jahre. Ausgehend von etwa 10,0 mmHg nach TAVI waren die in diesen Studien erreichten Druckwerte nach fünf Jahren jedoch mit $12,8 \pm 10,9$ mmHg (Barbanti et al.), mit $11,8 \pm 5,7$ mmHg (Toggweiler et al.) und mit durchschnittlich 10,5 mmHg (Tarantini et al.) etwas niedriger als sie in dieser Arbeit gemessen wurden (Barbanti et al., 2015; Tarantini et al., 2017; Toggweiler et al., 2013).

Insgesamt muss man aber konstatieren, dass die hier genannten Druckwerte in allen Fällen noch auf einem Niveau sind, welches klinisch gesehen von keinerlei Relevanz ist. So präsentieren sich die mittels Katheter implantierten biologischen Klappenprothesen hinsichtlich des mittleren Druckgradienten als sehr stabil im zeitlichen Verlauf bis hin zu 60 Monaten. Dies wird durch eine andere Langzeitstudie von Kapadia et al. weiter untermauert, die nach fünf Jahren ebenfalls

niedrige Werte für den mittleren Druckgradienten von durchschnittlich etwa 10,6 mmHg beschrieben haben (Kapadia et al., 2015).

In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich zudem erstmals der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus als einziger statistisch signifikanter Prädiktor für den mittleren Druckgradienten zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI. Es konnte gezeigt werden, dass ein größerer Exzentrizitätsindex mit niedrigeren Druckgradienten einhergeht. Bisher liegen leider noch keine anderen Studien vor, die Prädiktoren, oder den Einfluss der nativen Aortenanusgeometrie im Speziellen, auf die Langzeitentwicklung des mittleren Druckgradienten nach interventionellem Aortenklappenersatz über mehrere Jahre hinaus untersucht haben.

Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte analog zum klinischen Langzeitergebnis möglicherweise darin begründet sein, dass die industriell hergestellten Klappenprothesen eine runde Form aufweisen und somit besser in einen runden nativen Aortenanus passen (großer Exzentrizitätsindex). Hieraus könnte aufgrund der besseren Passgenauigkeit eine langfristig bessere Prothesenfunktion resultieren (vgl. Kapitel 5.1.1.). Allerdings bedarf es auch hier weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Da sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus sowohl für die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) als auch für den mittleren Druckgradienten zum Zeitpunkt fünf Jahre nach TAVI als einziger statistisch signifikanter Prädiktor erwies, wurde ergänzend untersucht, ob auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der klinischen Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) und dem mittleren Druckgradienten besteht. Hier konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Die Patienten, die nach 60 Monaten den symptomarmen NYHA Klassen I und II zugeordnet werden konnten, wiesen einen signifikant niedrigeren mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese auf als diejenigen Patienten, die den NYHA Klassen III und IV zugeteilt wurden. Eine mögliche Kausalkette für die in dieser Arbeit

beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus, der NYHA Klassifikation und dem mittleren Druckgradienten könnte sein, dass die Entwicklung des mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese vom Exzentrizitätsindex abhängig ist und der mittlere Druckgradient wiederum die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) beeinflusst. Um derartige kausale Effekte weiter zu untersuchen, wäre eine Regressionsanalyse notwendig, die in der hier vorliegenden Arbeit jedoch aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht durchgeführt werden konnte. So werden auch hier noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen benötigt, um die kausalen Zusammenhänge weiter zu untersuchen.

5.2.2. Relevante Restenose

In Zusammenschau der hier vorliegenden Arbeit sowie der bisher durchgeführten Langzeitstudien lässt sich zusammenfassen, dass es nach erfolgreicher TAVI im zeitlichen Verlauf bis hin zu fünf Jahren insgesamt nur in wenigen Fällen zu einer relevanten Restenosierung der implantierten Klappenprothese kommt. Ein kompletter Funktionsverlust der Prothese scheint, wenn überhaupt, erst nach mehreren Jahren aufzutreten und dann auch nur in absoluten Einzelfällen. Bei gegebener Indikation kann eine schwerwiegendere Restenose zudem in den meisten Fällen mittels einer erneuten Intervention (Valve-in-Valve-Eingriff) suffizient behandelt werden (Barbanti et al., 2015; Blackman et al., 2019; Tarantini et al., 2017; Toggweiler et al., 2013).

Analog zum mittleren Druckgradienten zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus als einziger statistisch signifikanter Prädiktor für eine relevante Restenosierung nach TAVI (vgl. Kapitel 4.3.4.) Mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang wurden bereits in Kapitel 5.1.2.1. erläutert. Leider liegen auch hier noch keine Vergleichsstudien vor. Weitere Ergebnisse mit größeren Patientenzahlen müssen abgewartet werden.

5.2.3. Relevante Aorteninsuffizienz / Paravalvuläre Leckage

In dem in dieser Arbeit beschriebenen Patientenkollektiv zeigte sich eine relevante AI/PVL nach erfolgreichem kathetergestützten Aortenklappenersatz in nur einem von 57 Fällen (1,8%). In anderen Vergleichsstudien fiel der Anteil dieser Patienten mit bis zu ca. 23% teils deutlich höher aus (Barbanti et al., 2015; Gilard et al., 2016; Tarantini et al., 2017; Toggweiler et al., 2013).

Zum Zeitpunkt fünf Jahre nach TAVI zeigte sich in der von Toggweiler et al. durchgeführten Studie nur noch bei lediglich zwei von 31 Patienten (6,5%) eine relevante AI/PVL. Der Ausgangswert unmittelbar nach TAVI hatte noch 11,4% betragen (Toggweiler et al., 2013). Ähnliche Daten beschrieben auch Barbanti et al. in ihrer Veröffentlichung. Hier war eine relevante AI/PVL zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI bei etwa 14,3% der Patienten nachzuweisen. Der Vergleichswert unmittelbar nach dem Klappenersatz hatte hier noch 23,6% betragen (Barbanti et al., 2015). Beide genannten Arbeiten wiesen also nach mehreren Jahren einen geringeren prozentualen Anteil an Patienten auf, bei denen eine relevante AI/PVL nachzuweisen war, als unmittelbar nach TAVI.

In der Studie von Tarantini et al. wie auch in dieser Arbeit ist es jedoch stattdessen zu einem höheren prozentualen Anteil an Patienten gekommen, die nach fünf Jahren eine relevante AI/PVL aufwiesen. In der von Tarantini et al. durchgeführten Studie konnte dies zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI bei vier von 43 Patienten (9,3%) nachgewiesen werden. Unmittelbar nach dem Klappenersatz waren hiervon 6,4% der Patienten betroffen gewesen (Tarantini et al., 2017). In der hier vorliegenden Arbeit lag nach 60 Monaten bei vier von 57 Patienten (7,0%) eine relevante AI/PVL vor, während dies nach 30 Tagen ursprünglich nur in einem einzigen Fall (1,9%) nachweisbar gewesen war.

Betrachtet man die oben präsentierten Daten, tritt unweigerlich die Frage auf, wie die beiden verschiedenen Entwicklungen im zeitlichen Verlauf erklärt werden können. Der über die Jahre hinweg leicht zunehmende prozentuale Anteil an

Patienten mit einer relevanten AI/PVL, wie es in der hier vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Tarantini et al. der Fall ist, kann möglicherweise auf Degenerationsprozesse zurückgeführt werden. Die genauen Pathomechanismen sind derzeit allerdings noch nicht geklärt. Der Grund für die prozentuale Abnahme an Patienten mit einer relevanten AI/PVL im zeitlichen Verlauf in den Studien von Toggweiler et al. und Barbanti et al. ist eventuell darin zu sehen, dass das Vorhandensein einer moderaten oder schweren AI/PVL ein etablierter unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität nach TAVI darstellt (Moat et al., 2011; Tamburino et al., 2011). Folglich könnte es sein, dass die Patienten mit einer relevanten AI/PVL demnach früher versterben und sich so im Laufe der Zeit bis hin zu 60 Monaten diejenigen Patienten nach und nach immer mehr selektieren, die keine oder nur eine minimale AI/PVL aufweisen. Bisher gibt es bei insgesamt unklarer Datenlage jedoch noch keine Studien, welche die Mechanismen hinter der Verbesserung oder Verschlechterung einer relevanten AI/PVL bei einzelnen Patienten untersucht haben. Zusätzlich zu den oben genannten Möglichkeiten könnten Unterschiede in den Messmethoden diese Diskrepanz möglicherweise ebenfalls zumindest teilweise erklären (Genereux et al., 2013). Insgesamt deuten die Langzeitdaten aber bisher darauf hin, dass die interventionell implantierten biologischen Klappenprothesen hinsichtlich ihrer Dichtigkeit im zeitlichen Verlauf bis hin zu 60 Monaten sehr stabil zu sein scheinen und es insgesamt nur in wenigen Fällen zum Auftreten einer relevanten AI/PVL kommt. Dies wird durch die Arbeit von Blackman et al. aus dem Jahr 2019 weiter untermauert, in der mit ca. 5,4% der Patienten (13 von 241) zum mittleren Follow-up-Zeitpunkt von etwa sechs Jahren nach TAVI ebenfalls nur ein geringer Anteil eine relevante AI/PVL aufwies. Bei einem dieser 13 Patienten handelte es sich hierbei um ein schwere AI/PVL, in den anderen Fällen lag dagegen nur eine moderate AI/PVL vor (Blackman et al., 2019).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer relevanten AI/PVL 60 Monate nach TAVI identifiziert werden. Auch der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus erreichte nicht das festgesetzte Signifikanzniveau, obwohl man annehmen könnte, dass ein geringerer Exzentrizitätsindex, also ein ovalerer Aortenanus, die Entstehung einer

paravalvulären Leckage begünstigt. Dieser erwartete Zusammenhang konnte statistisch jedoch nicht bestätigt werden. Bisher existieren leider noch keine weiteren Studien, die das Vorhandensein einer relevanten AI/PVL mehrere Jahre nach TAVI auf mögliche Prädiktoren hin untersucht haben. Es gibt jedoch mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit dem postprozeduralen Auftreten einer relevanten AI/PVL auseinandergesetzt haben. Die Studienlage ist hier allerdings nicht eindeutig. So zeigte sich in der Arbeit von Wong et al. der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus als einziger unabhängiger statistisch signifikanter Prädiktor für das postprozedurale Auftreten einer relevanten AI/PVL. In dieser Studie wurden jedoch nur Fälle betrachtet, in denen eine Medtronic CoreValve Prothese implantiert wurde (Wong et al., 2013). Dieses selbstexpandierende Prothesen-Modell wurde in der hier vorliegenden Arbeit zwar auch implantiert (n = 18, 31,6%), jedoch konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer relevanten AI/PVL und dem Exzentrizitätsindex, bezogen auf den Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI, nachgewiesen werden. In einer anderen, im Vergleich zur Studie von Wong et al., größeren Arbeit von Di Martino et al., in der ebenfalls nur CoreValve Prothesen berücksichtigt wurden, zeigte sich der Exzentrizitätsindex jedoch nicht als statistisch signifikanter Prädiktor für das postprozedurale Auftreten einer relevanten AI/PVL (Di Martino et al., 2015). Zum selben Ergebnis kamen auch Marwan et al. in ihrer Studie, in der ausschließlich Edwards Sapien Prothesen Anwendung fanden (Marwan et al., 2013). In einer großen Metaanalyse konnten stattdessen die Implantationstiefe, das Prothesen-Undersizing und der Agatston-Calcium-Score als wichtigste Prädiktoren für das postprozedurale Auftreten einer relevanten AI/PVL identifiziert werden (Athappan et al., 2013).

Eine mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse der Studie von Wong et al. könnte sein, dass die Vorhersage einer relevanten AI/PVL vom jeweils implantierten Klappenprothesen-Modell abhängig ist. So ist die Medtronic CoreValve Prothese selbst-expandierend, während die Edwards SAPIEN Prothesen ballon-expandierend sind. Bei einer selbst-expandierenden Prothese können kalzifizierte native Klappen eher einen Widerstand gegen die Entfaltung der implantierten Prothese

hervorrufen, was möglicherweise zu einer eher ovaleren Klappenprothese und somit zu einer höheren Rate an relevanten AI/PVLs führen könnte. Des Weiteren ist aus CT-Untersuchungen vor und nach TAVI mit ballon-expandierenden Prothesen bekannt, dass sich der Aortenannulus durch das Einsetzen der künstlichen Klappe der Form der Prothese anpasst und dadurch kreisförmiger wird. Folglich ist anzunehmen, dass die Form des nativen Aortenklappenannulus das Auftreten einer relevanten AI/PVL nur in geringem Maße beeinflussen kann. Da es sich bei der CoreValve-Prothese jedoch um eine selbst-expandierende Klappe handelt, könnte man davon ausgehen, dass sich diese eher an den Aortenannulus anpasst als umgekehrt. Dass der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus in der Arbeit von Di Martino et al., in der analog zur Studie von Wong et al. ebenfalls ausschließlich CoreValve Prothesen Verwendung fanden, keinen signifikanten Einfluss auf das postprozedurale Auftreten einer relevanten AI/PVL hatte, könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Ballondilatation, die vor der Implantation der Prothese bei Patienten mit einer erheblichen Calciumbelastung durchgeführt wurde, dieses Ergebnis beeinflusst hat (Di Martino et al., 2015). Wie bereits erwähnt, konnte in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer relevanten AI/PVL, hier allerdings zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI, und dem Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus nachgewiesen werden. Auch in Bezug auf den implantierten Klappenprothesentyp (selbst-expandierend vs. ballon-expandierend) zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation.

Zusammenfassend kann man somit konstatieren, dass sich weder der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenannulus noch der Klappenprothesentyp in dieser Arbeit als statistisch signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer relevanten AI/PVL zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI erweisen konnte. Als Prädiktor für das postprozedurale Auftreten einer relevanten AI/PVL scheint der Exzentrizitätsindex bei selbst-expandierenden Prothesen nur teilweise von Bedeutung zu sein und bei ballon-expandierenden Klappen wohl nur eine untergeordnete bis keine Rolle zu spielen.

5.3. Limitationen

Zu den Limitationen dieser Arbeit zählt zum einen das Studiendesign, da es sich hier um eine retrospektive Auswertung von Patientendaten handelt und zum anderen die nur geringe Fallzahl dieser Studie. Eine weitere ergibt sich aus der Tatsache, dass in dieser Arbeit nur die klinischen und funktionellen Langzeitergebnisse von Patienten nach TAVI beurteilt wurden, die 60 Monate überlebt haben. Diejenigen Patienten, die vor diesem Zeitpunkt verstorben sind, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt, um andere die Mortalität beeinflussende Faktoren zu umgehen. Somit kann von den hier beschriebenen guten klinischen und funktionellen Ergebnissen der Langzeitüberlebenden nicht generell auf alle mittels TAVI behandelten Patienten geschlossen werden.

Die klinische Beurteilung mittels Einteilung in die NYHA-Klassifikation stellt darüber hinaus eine weitere Limitation dar. So ist die Ermittlung der NYHA-Klassifikation gerade bei älteren, multimorbiden Patienten (typisches TAVI-Patientenkollektiv) besonders schwierig, da die Belastungsdyspnoe-Symptomatik nicht nur infolge einer Linksherzinsuffizienz, sondern auch infolge anderer Begleiterkrankungen auftreten kann. Des Weiteren erfolgt die Einstufung allein anhand der vom Patienten selbst beschriebenen subjektiven Beschwerdesymptomatik, sodass wahrheitsgemäße Aussagen und eine realistische Selbsteinschätzung hier unbedingt erforderlich sind.

6. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit konnte in Übereinstimmung mit anderen aktuellen Studien insgesamt sehr gute klinische und funktionelle Langzeitergebnisse bei Patienten nach erfolgreicher TAVI zeigen. Die klinische Beschwerdesymptomatik der Patienten, objektiviert anhand der NYHA-Klassifikation, zeigte sich nicht nur unmittelbar nach dem Aortenklappenersatz sondern auch langfristig deutlich verbessert. Die hämodynamische Leistung der implantierten biologischen Klappenprothesen erwies sich zudem als äußerst zufriedenstellend und im zeitlichen Verlauf als stabil und nachhaltig. Nach dem interventionellen Klappenersatz kam es zwar im zeitlichen Verlauf bis hin zu 60 Monaten zu einer statistisch signifikanten Zunahme des mittleren Druckgradienten über der Klappenprothese, jedoch waren die nach fünf Jahren erreichten Druckwerte auf einem Niveau, das klinisch gesehen von keinerlei Relevanz ist. Nur in wenigen Fällen kam es innerhalb von 60 Monaten zum Auftreten einer relevanten Restenosierung oder einer relevanten Aorteninsuffizienz bzw. paravalvulären Leckage. Ein kompletter Funktionsverlust der Prothese scheint, wenn überhaupt, erst nach mehreren Jahren aufzutreten und dann auch nur in absoluten Einzelfällen. Bei gegebener Indikation kann eine schwerwiegendere Prothesendysfunktion zudem in den meisten Fällen mittels einer erneuten Intervention (Valve-in-Valve-Eingriff) suffizient behandelt werden. Allerdings sind noch weitere Langzeit-Follow-up-Studien mit größeren Fallzahlen sowie Prothesen der neueren Generation notwendig, bevor das Verfahren des kathethergestützten Aortenklappenersatzes auch auf deutlich jüngere Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko ausgeweitet werden kann.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass die native Aortenanulusgeometrie einen statistisch signifikanten Einfluss auf das klinische und funktionelle Langzeitergebnis nach TAVI hat. So erwies sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenanulus in der hier vorliegenden Studie als einziger statistisch signifikanter Prädiktor für das klinische Langzeitergebnis sowie für den mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese zum Zeitpunkt

60 Monate nach TAVI. Je größer der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus war, desto besser fiel das klinische Langzeitergebnis nach fünf Jahren aus. Ferner ging ein größerer Exzentrizitätsindex zudem mit niedrigeren mittleren Druckgradienten 60 Monate nach dem Klappenersatz und folglich mit weniger relevanten Restenosen einher.

Dieser Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass die biologischen Klappenprothesen grundsätzlich eine runde Form aufweisen und somit besser in einen relativ runden nativen Aortenklappenannulus (großer Exzentrizitätsindex) passen. Durch die Implantation der Prothese in einen bereits sehr runden nativen Aortenklappenannulus werden die kardialen Strukturen möglicherweise nur geringer geschädigt als bei einem ovaleren Aortenannulus (geringer Exzentrizitätsindex), in den die Prothese mit größerem radialen mechanischen Druck eingesetzt werden muss. Eine weitere mögliche Erklärung wäre zudem, dass die bessere Passgenauigkeit der künstlichen Prothese in den relativ runden nativen Aortenannulus möglicherweise eine allgemein bessere Prothesenfunktion zur Folge haben könnte. Hieraus könnten sich Vorteile ergeben, die letztlich auch in einem besseren klinischen Langzeitergebnis resultieren.

Da sich der Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus sowohl für die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) als auch für den mittleren Druckgradienten zum Zeitpunkt 60 Monate nach TAVI als einziger statistisch signifikanter Prädiktor erwies, wurde ergänzend untersucht, ob auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der klinischen Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) und dem mittleren Druckgradienten besteht. Hier konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Die Patienten, die nach fünf Jahren den symptomarmen NYHA Klassen I und II zugeordnet werden konnten, wiesen einen signifikant niedrigeren mittleren Druckgradienten über der implantierten Klappenprothese auf als diejenigen Patienten, die den NYHA Klassen III und IV zugeteilt wurden. Eine mögliche Kausalkette für die in dieser Arbeit beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Exzentrizitätsindex des nativen Aortenklappenannulus, der NYHA Klassifikation und dem mittleren Druckgradienten

über der implantierten Klappenprothese könnte sein, dass die Entwicklung des mittleren Druckgradienten vom Exzentrizitätsindex abhängig ist und der mittlere Druckgradient wiederum die klinische Beschwerdesymptomatik (NYHA-Klassifikation) beeinflusst. Allerdings müssen diese Zusammenhänge auch hier noch in Studien mit einem größeren Patientenkollektiv weiter untersucht werden.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Aorten(klappen)insuffizienz
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
ggf.	gegebenenfalls
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
MDCT	Multi-Detektor-Computertomographie
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVL	paravalvuläre Leckage
rel.	relevante(r)
sog.	sogenannte(r)
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Tab.	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
vs.	versus = gegen(übergestellt)
z.B.	zum Beispiel

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ansicht von vorne, Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve (Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation)	17
Abb. 2: Ansicht von oben, Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve (Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation)	17
Abb. 3: Kinking der Beingefäße	28
Abb. 4: MPR - Einstellung und Vermessung der Klappenebene	28
Abb. 5: Rechner für den STS-Score (Shahian und Edwards, 2009)	29
Abb. 6: Rechner für den logistischen EuroSCORE (Roques et al., 2003)	29
Abb. 7: Aortographie	30
Abb. 8: Ballonvalvuloplastie	30
Abb. 9: Ausrichten der Klappenprothese.....	31
Abb. 10: Entfaltete Klappenprothese.....	31
Abb. 11: TAVI-Datenbank des Städtischen Klinikums München Bogenhausen.....	33
Abb. 12: NYHA-Verteilung vor TAVI	39
Abb. 13: Mittlerer Druckgradient vor TAVI	40
Abb. 14: Exzentrizitätsindex	40
Abb. 15: NYHA-Verteilung, 30 Tage	43
Abb. 16: Mittlerer Druckgradient, 30 Tage	44
Abb. 17: Relevante AI/PVL, 30 Tage	44
Abb. 18: NYHA-Verteilung, 60 Monate	45
Abb. 19: Mittlerer Druckgradient, 60 Monate.....	46
Abb. 20: Relevante AI/PVL, 60 Monate	46
Abb. 21: NYHA-Verteilung im zeitlichen Verlauf.....	47
Abb. 22: Exzentrizitätsindex bezogen auf NYHA-Klassifikation	52
Abb. 23: Mittlerer Druckgradient im zeitlichen Verlauf	53
Abb. 24: Exzentrizitätsindex bezogen auf mittlerer Druckgradient	58
Abb. 25: Relevante Restenose, 60 Monate.....	60
Abb. 26: Relevante AI/PVL, 30 Tage	63
Abb. 27: Relevante AI/PVL, 60 Monate.....	63

7.3. Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz (Levin et al., 1994)</i>	26
<i>Tab. 2: CCS Klassifikation der Angina pectoris (Campeau, 1976)</i>	27
<i>Tab. 3: Verwendete Klappenprothesenmodelle</i>	31
<i>Tab. 4: Baseline-Charakteristik</i>	41
<i>Tab. 5: Prozedurale Charakteristik</i>	42
<i>Tab. 6: Postprozedurale Charakteristik 30 Tage nach TAVI</i>	44
<i>Tab. 7: Follow-up Charakteristik 60 Monate nach TAVI</i>	46
<i>Tab. 8: Vergleich NYHA vor TAVI vs. NYHA 30 Tage</i>	48
<i>Tab. 9: Vergleich NYHA 30 Tage vs. NYHA 60 Monate</i>	49
<i>Tab. 10: Prädiktoren für das klinische Langzeitergebnis, 60 Monate</i>	51
<i>Tab. 11: Gruppenstatistik, NYHA-Klassifikation - Exzentrizitätsindex</i>	51
<i>Tab. 12: Vergleich mittlerer Druckgradient vor TAVI vs. mittlerer Druckgradient 30 Tage</i>	54
<i>Tab. 13: Vergleich mittlerer Druckgradient 30 Tage vs. mittlerer Druckgradient 60 Monate</i>	55
<i>Tab. 14: Prädiktoren für den mittleren Druckgradienten, 60 Monate</i>	57
<i>Tab. 15: Gruppenstatistik, Mittlerer Druckgradient - Exzentrizitätsindex</i>	57
<i>Tab. 16: Gruppenstatistik, NYHA-Klassifikation - Mittlerer Druckgradient</i>	59
<i>Tab. 17: Prädiktoren für eine relevante Restenose, 60 Monate</i>	62
<i>Tab. 18: Gruppenstatistik, Relevante Restenose - Exzentrizitätsindex</i>	62
<i>Tab. 19: Vergleich relevante AI/PVL 30 Tage vs. relevante AI/PVL 60 Monate</i>	64
<i>Tabelle 20: Prädiktoren für eine relevante AI/PVL, 60 Monate</i>	66

7.4. Literaturverzeichnis

1. Amato M.C., Moffa P.J., Werner K.E., et al., *Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing*. Heart, 2001. **86**(4): p. 381-6.
2. Athappan G., Patvardhan E., Tuzcu E.M., et al., *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(15): p. 1585-95.
3. Bagur R., Rodes-Cabau J., Dumont E., et al., *Performance-based functional assessment of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Am Heart J, 2011. **161**(4): p. 726-34.
4. Barbanti M., Petronio A.S., Ettori F., et al., *5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(8): p. 1084-1091.
5. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
6. Bates E.R., *Treatment options in severe aortic stenosis*. Circulation, 2011. **124**(3): p. 355-9.
7. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
8. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.
9. Ben-Dor I., Pichard A.D., Satler L.F., et al., *Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(11): p. 1150-6.
10. Biteker M., Altun I., Basaran O., et al., *Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis: Current Evidence and Future Directions*. J Clin Med Res, 2015. **7**(12): p. 932-6.
11. Blackman D.J., Saraf S., MacCarthy P.A., et al., *Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(5): p. 537-545.
12. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al., *2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons*. Circulation, 2008. **118**(15): p. e523-661.

13. Brown M.L., Pellikka P.A., Schaff H.V., et al., *The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(2): p. 308-15.
14. Brück B., *Prognostische Parameter für den prozeduralen Erfolg und das Ein-Jahres-Überleben nach kathetergestütztem perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI)*. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät, 2018.
15. Bundesamt S., *Kohortensterbetafeln für Deutschland - Ergebnisse aus den Modellrechnungen für Sterbetafeln nach Geburtsjahrgang 1871 - 2017*. 2017.
16. Campeau L., *Letter: Grading of angina pectoris*. Circulation, 1976. **54**(3): p. 522-3.
17. Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., et al., *Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J, 2017. **38**(45): p. 3382-3390.
18. Cerillo A.G., Mariani M., Berti S., et al., *Sizing the aortic annulus*. Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(2): p. 245-56.
19. Chakravarty T., Sondergaard L., Friedman J., et al., *Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study*. Lancet, 2017. **389**(10087): p. 2383-2392.
20. Cheitlin M.D., Gertz E.W., Brundage B.H., et al., *Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult*. Am Heart J, 1979. **98**(6): p. 689-700.
21. Clayton B., Morgan-Hughes G., und Roobottom C., *Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review*. Br J Radiol, 2014. **87**(1033): p. 20130595.
22. Costa G., Tamburino C., und Barbanti M., *Degeneration of prosthesis after transcatheter aortic valve implantation*. Minerva Cardioangiol, 2019. **67**(1): p. 57-63.
23. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J., et al., *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis*. N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-97.
24. Das P., Rimington H., und Chambers J., *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. Eur Heart J, 2005. **26**(13): p. 1309-13.
25. Davies S.W., Gershlick A.H., und Balcon R., *Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study*. Eur Heart J, 1991. **12**(1): p. 10-4.
26. De Backer O., Dargas G.D., Jilaihawi H., et al., *Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement*. N Engl J Med, 2020. **382**(2): p. 130-139.
27. Detaint D., Lepage L., Himbert D., et al., *Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(9): p. 821-7.
28. Di Martino L.F.M., Vletter W.B., Ren B., et al., *Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2015. **31**(7): p. 1461-1468.

29. Doguet F., Godin M., Lebreton G., et al., *Aortic valve replacement after percutaneous valvuloplasty--an approach in otherwise inoperable patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2010. **38**(4): p. 394-9.
30. Don C.W., Witzke C., Cubeddu R.J., et al., *Comparison of procedural and in-hospital outcomes of percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients >80 years versus patients < or =80 years*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1815-20.
31. Drews T., Pasic M., Buz S., et al., *Transcranial Doppler sound detection of cerebral microembolism during transapical aortic valve implantation*. Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(4): p. 237-42.
32. Eggebrecht H., Schmermund A., Voigtlander T., et al., *Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients*. EuroIntervention, 2012. **8**(1): p. 129-38.
33. Fairbairn T.A., Mather A.N., Bijsterveld P., et al., *Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status*. Heart, 2012. **98**(1): p. 18-23.
34. Fuchs A., De Backer O., Brooks M., et al., *Subclinical leaflet thickening and stent frame geometry in self-expanding transcatheter heart valves*. EuroIntervention, 2017. **13**(9): p. e1067-e1075.
35. Genereux P., Head S.J., Hahn R., et al., *Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(11): p. 1125-36.
36. Gilard M., Eltchaninoff H., Donzeau-Gouge P., et al., *Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(15): p. 1637-1647.
37. Goldman L., Hashimoto B., Cook E.F., et al., *Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale*. Circulation, 1981. **64**(6): p. 1227-34.
38. Goolsby M.J., *National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. J Am Acad Nurse Pract, 2002. **14**(6): p. 238-42.
39. Gotzmann M., Pljakic A., Bojara W., et al., *Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis--predictors of mortality and poor treatment response*. Am Heart J, 2011. **162**(2): p. 238-245 e1.
40. Grimaldi A., Figini F., Maisano F., et al., *Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis*. Int J Cardiol, 2013. **168**(1): p. 281-6.
41. Hansson N.C., Grove E.L., Andersen H.R., et al., *Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(19): p. 2059-2069.
42. Himbert D., Brochet E., Serfaty J.M., et al., *Contained aortic root rupture after transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2010. **31**(24): p. 2995.
43. Hlatky M.A., Boineau R.E., Higginbotham M.B., et al., *A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index)*. Am J Cardiol, 1989. **64**(10): p. 651-4.

44. Holmes D.R., Jr., Mack M.J., Kaul S., et al., *2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(13): p. 1200-54.
45. Jilaihawi H., Asch F.M., Manasse E., et al., *Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(4): p. 461-470.
46. John D., Buellesfeld L., Yuecel S., et al., *Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(2): p. 233-43.
47. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
48. Kahlert P., Knipp S.C., Schlamann M., et al., *Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study*. Circulation, 2010. **121**(7): p. 870-8.
49. Kapadia S.R., Leon M.B., Makkar R.R., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2485-91.
50. Kappetein A.P., Head S.J., Genereux P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(5): p. S45-60.
51. Kelly T.A., Rothbart R.M., Cooper C.M., et al., *Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1988. **61**(1): p. 123-30.
52. Kim C.A., Rasania S.P., Afilalo J., et al., *Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review*. Ann Intern Med, 2014. **160**(4): p. 243-54.
53. Kuck K.H., Eggebrecht H., Elsässer A., et al., *Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)*. Der Kardiologe, 2016. **10**(5): p. 282-300.
54. Lange R., Beckmann A., Neumann T., et al., *Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry)*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(24): p. 2541-2554.
55. Leetmaa T., Hansson N.C., Leipsic J., et al., *Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography*. Circ Cardiovasc Interv, 2015. **8**(4).
56. Leon M.B., Smith C.R., Mack M., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
57. Levin R., Dolgin M., Fox C., et al., *The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. LWW Handbooks, 1994. **9**: p. 344.

58. Lieberman E.B., Bashore T.M., Hermiller J.B., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(6): p. 1522-8.
59. Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P., et al., *Calcific aortic stenosis*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16006.
60. Makkar R.R., Fontana G., Jilaihawi H., et al., *Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves*. N Engl J Med, 2015. **373**(21): p. 2015-24.
61. Marwan M., Achenbach S., Ensminger S.M., et al., *CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(5): p. 1191-8.
62. Masson J.B., Kovac J., Schuler G., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(9): p. 811-20.
63. McHugh F., Ahmed K., Neylon A., et al., *Antithrombotic management after transcatheter aortic valve implantation*. J Thorac Dis, 2018. **10**(Suppl 30): p. S3620-S3628.
64. Moat N.E., Ludman P., de Belder M.A., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
65. Newby D.E., Cowell S.J., und Boon N.A., *Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both?* Heart, 2006. **92**(6): p. 729-34.
66. Nijenhuis V.J., Brouwer J., Sondergaard L., et al., *Antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2019. **105**(10): p. 742-748.
67. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al., *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2017. **135**(25): p. e1159-e1195.
68. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
69. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. J Vasc Surg, 2007. **45 Suppl S**: p. S5-67.
70. Omran H., Schmidt H., Hackenbroch M., et al., *Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study*. Lancet, 2003. **361**(9365): p. 1241-6.
71. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E., et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome*. Circulation, 1997. **95**(9): p. 2262-70.
72. Otto C.M., Mickel M.C., Kennedy J.W., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-50.

73. Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-5.
74. Pilgrim T., Wenaweser P., Meuli F., et al., *Clinical outcome of high-risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e27556.
75. Rabin R. und de Charro F., *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med, 2001. **33**(5): p. 337-43.
76. Raphael C., Briscoe C., Davies J., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. Heart, 2007. **93**(4): p. 476-82.
77. Reynolds M.R., Magnuson E.A., Wang K., et al., *Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A)*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 548-58.
78. Ribeiro H.B., Nombela-Franco L., Urena M., et al., *Coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(5): p. 452-61.
79. Rodes-Cabau J., Dumont E., De LaRochelliere R., et al., *Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2008. **102**(9): p. 1240-6.
80. Roques F., Michel P., Goldstone A.R., et al., *The logistic EuroSCORE*. Eur Heart J, 2003. **24**(9): p. 881-2.
81. Rosenhek R., Binder T., Porenta G., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(9): p. 611-7.
82. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis*. Circulation, 2010. **121**(1): p. 151-6.
83. Ross D., *Replacement of the aortic valve with a pulmonary autograft: the "switch" operation*. Ann Thorac Surg, 1991. **52**(6): p. 1346-50.
84. Ross J. und Braunwald E., *Aortic Stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1S5): p. V-61-V-67.
85. Roten L., Wenaweser P., Delacretaz E., et al., *Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2010. **106**(10): p. 1473-80.
86. Roudaut R., Lafitte S., Roudaut M.F., et al., *Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases*. Arch Cardiovasc Dis, 2009. **102**(4): p. 269-77.
87. Roudaut R., Serri K., und Lafitte S., *Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations*. Heart, 2007. **93**(1): p. 137-42.
88. Ruile P., Jander N., Blanke P., et al., *Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(2): p. 85-95.
89. Ruparelia N., *Oral Anticoagulant Therapy for Early Post-TAVI Thrombosis*. Interv Cardiol, 2018. **13**(1): p. 33-36.

90. Ruparelia N., Panoulas V.F., Frame A., et al., *Successful Treatment of Very Early Thrombosis of SAPIEN 3 Valve with Direct Oral Anticoagulant Therapy*. J Heart Valve Dis, 2016. **25**(2): p. 211-213.
91. Saia F., Latib A., Ciuca C., et al., *Causes and timing of death during long-term follow-up after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2014. **168**(5): p. 798-806.
92. Shahian D.M. und Edwards F.H., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: introduction*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S1.
93. Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
94. Stortecky S., Buellfeld L., Wenaweser P., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications*. Heart, 2012. **98** Suppl 4: p. iv52-64.
95. Stortecky S., Windecker S., Pilgrim T., et al., *Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: frequency, timing and impact on outcomes*. EuroIntervention, 2012. **8**(1): p. 62-70.
96. Tamburino C., Capodanno D., Ramondo A., et al., *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 299-308.
97. Tarantini G., Purita P.A.M., D'Onofrio A., et al., *Long-term outcomes and prosthesis performance after transcatheter aortic valve replacement: results of self-expandable and balloon-expandable transcatheter heart valves*. Ann Cardiothorac Surg, 2017. **6**(5): p. 473-483.
98. Tay E.L., Gurvitch R., Wijesinghe N., et al., *A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(12): p. 1290-7.
99. Toggweiler S., Humphries K.H., Lee M., et al., *5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(4): p. 413-9.
100. Turina J., Hess O., Sepulcri F., et al., *Spontaneous course of aortic valve disease*. Eur Heart J, 1987. **8**(5): p. 471-83.
101. Valkov V., Kalchev D., Kostadinov A., et al., *Durability of biological prostheses used for management of degenerative aortic stenosis – TAVR vs. SAVR*. J of IMAB. 2018 Apr-Jun;24(2):2055-2057., 2018.
102. van Gils L., Tchetché D., Latib A., et al., *TAVI with current CE-marked devices: strategies for optimal sizing and valve delivery*. EuroIntervention, 2016. **12**(Y): p. Y22-7.
103. Wenaweser P., Pilgrim T., Roth N., et al., *Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes*. Am Heart J, 2011. **161**(6): p. 1114-24.
104. Witkowski A., Dabrowski M., Chmielak Z., et al., *Transcatheter aortic valve implantation using transfemoral/transsubclavian or transapical approach: 30-day follow-up of the initial 30 patients*. Kardiologia, 2011. **69**(2): p. 105-14.
105. Wong D.T., Bertaso A.G., Liew G.Y., et al., *Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve*. J Invasive Cardiol, 2013. **25**(4): p. 190-5.

106. Yacoub M.H. und Cohn L.H., *Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part II.* Circulation, 2004. **109**(9): p. 1064-72.
107. Zamorano J.L., Badano L.P., Bruce C., et al., *EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease.* Eur Heart J, 2011. **32**(17): p. 2189-214.